FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1961 N° 4

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

BILLUART JACQUES
né le 14. 10. 1933 à Casablanca

L'AGENESIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES

A propos de 7 observations

PRÉSIDENT : MONSIEUR R. SACREZ, PROFESSEUR

IMPRIMERIE SUTTER WOERTH
1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1961 N° 4

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

BILLUART JACQUES

né le 14. 10. 1933 à Casablanca

L'AGENESIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES

A propos de 7 observations

PRÉSIDENT : MONSIEUR R. SACREZ, PROFESSEUR

IMPRIMERIE SUTTER WOERTH

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	Fontaine
Doyen honoraire		Callot
Assesseur		Callot

Professeurs titulaires:

Anatomie	MM.	Meyer
Anatomie Pathologique		Fruhling
Biologie Médicale		Klein
Chimie Biologique		Mandel
Embryologie		Clavert
Histologie		Aron M.
Hydrologie et Climatologie		Waitz
Hygiène et Bactériologie		Laigret
Médecine Légale et Médecine Sociale		Simonin
Parasitologie et Médecine Tropicale		Callot
Pharmacologie et Médecine Expérimentale		Schmid
Physiologie		Kayser
Physique Biologique		Chevallier
Clinique Chirurgicale *A*		Fontaine
Clinique Chirurgicale *B*		Weiss
Clinique Médicale *A*		Warter
Clinique Médicale *B*		Stahl
Clinique Dermatologique		Woringer
Clinique Infantile		Sacrez
Clinique Neurologique		Thiebaut
Clinique Gynécologique et d'Accouchement		Burger
Clinique Ophtalmologique		Nordmann
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		Greiner
Chaire de Clinique et de Prophylaxie de la Tuberculose		Oudet
Clinique Psychiatrique		Kammerer
Biologie Bactérienne		Tulasne
Pathologie Chirurgicale		Jung
Chaire de Thérapeutique		Metzger H.
Chaire d'Electro-Radiologie		Gros
Pathologie Générale et Expérimentale		Stephan

Professeurs sans chaire:

Histologie	MM.	Aron Cl.
Physiologie		Marx
Urologie		Simon
Anatomie		Winckler
Neurologie		Rohmer F.

Maîtres de Conférence agrégés:

MM. Batzenschlager	MM. Marescaux	MM. Minck
Karli	Mayer G.	Vermeil
Le Gal	Metz	Weill J. D.

Agrégés:

MM. Beyer	MM. Gandar	MM. Mantz
Bronner	Hollender	Marcoux
Burghard	Israel	Muller J.-N.
Chambron	Jahn	Muller P.
Chaumont	Lefebvre	Prunieras
Dorner	Kim	Schwartz
		Witz

Agrégés libres:

MM. Buck, Forster, Kuhlmann D., Kuntzmann, Voegtlin.

Directeur de l'Institut Dentaire:

M. Vedrine.

Chargés d'un Cours d'Enseignement Complémentaire:

MM. Mehl J., Metzger O., Mugler A., Singer, Stulz, Frank, Mlle Gex, MM. Marcoux, Mathis, Mme Mayer S., M. Moïse, Lavillaureix.

Professeurs honoraires:

M. Bouin (Membre de l'Institut).

MM. Ambard	MM. Benoit	MM. Rohmer
Ancel	Hanns	Roederer
Barre	Keller	Sourdille
Bellocq	Redslob	Vaucher
		Vintemberger

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE.

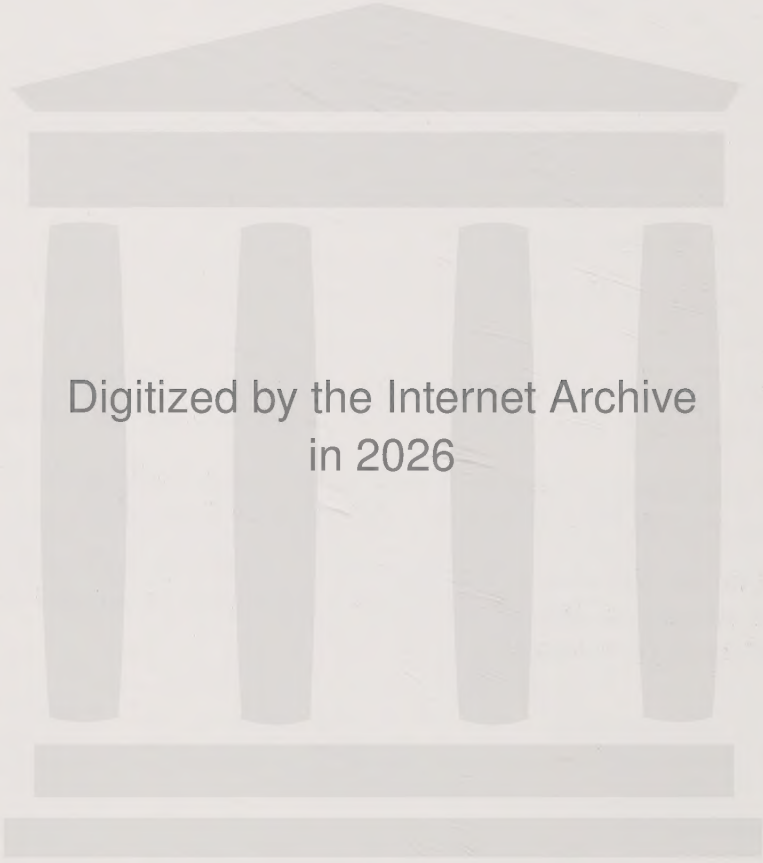
En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550001_0049

A mes parents,

A ma sœur,

A mon frère.

Qui, malgré l'éloignement, partagent toute ma vie.

A ma tante,

A mon oncle.

En témoignage de leur chaleureuse hospitalité et de l'affection qu'ils m'ont toujours prodigué.

A mes amis.

Qui de près et de loin ont suivi et croisé ma route.

A tous ceux qui me sont chers.

A mon Maître Robert SACREZ,

Professeur de Clinique Infantile à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Je lui dois l'orientation de ma carrière médicale. Eloigné des miens, il a bien voulu m'accueillir à Strasbourg et m'encourager pendant mes études avec une sollicitude toute paternelle.

Reçu dans son service, j'ai eu la joie de devenir son élève et de profiter de la clarté et de l'efficacité pratique de son enseignement.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur L. FRUHLING,

Directeur de l'Institut d'Anatomie pathologique.

En remerciement des recherches qu'il nous a permis d'effectuer en consultant les archives de son Institut et pour la sollicitude que j'y ai rencontrée.

Aux membres de mon Jury.

INTRODUCTION

Sur les conseils de notre Maître, nous nous sommes intéressés à un chapitre récent de la pathologie du nouveau-né et du jeune enfant: l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques. La base de notre étude nous a été fournie par sept observations, dont cinq inédites survenues à la Clinique Infantile de Strasbourg pendant les 14 dernières années.

Après un historique de la maladie, nous rapportons nos observations personnelles.

Dans un chapitre intitulé «Généralités», nous étudions l'étiologie, la fréquence de l'affection, l'état de la voie biliaire extrahépatique et deux problèmes soulevés par cette malformation: celui de l'embryologie du foie et des voies biliaires, celui des survies. Dans un second chapitre, tenant compte de toutes les observations que nous avons pu colliger, nous étudions la symptomatologie clinique et biologique.

Enfin la dernière partie de notre travail concerne le diagnostic différentiel et les méthodes qui permettent d'affirmer l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques.

HISTORIQUE

En 1946 notre Maître, le Professeur R. Sacrez rapportait la première observation d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques avec voies biliaires extrahépatiques normales. Il s'agissait d'un enfant de 3 ans 1/2 atteint d'ictère intermittent ayant débuté dans la période néonatale. La biopsie hépatique avait montré une absence des canaux biliaires dans la plupart des espaces-porte. L'autopsie après décès par méningite purulente confirmait l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques et affirmait l'intégrité de la voie biliaire extrahépatique. L'ictère était attribué pour la première fois par notre Maître à une origine jusqu'alors inconnue: l'absence des canaux biliaires dans les espaces-porte (canaux interlobulaires). Nous reproduisons intégralement cette observation un peu plus loin. (Observation n° 1.)

En 1951 Ahrens, Harris, Mac Mahon publiaient deux cas personnels et faisant une bibliographie de la question trouvaient 11 observations antérieures dont la première datait de 1865. A cette époque Heschl rapportait l'observation d'un nourrisson de 7 mois de sexe féminin ayant présenté un ictère pathologique dès la naissance, et chez lequel l'autopsie avait révélé une malformation de la voie biliaire extrahépatique associée à une agénésie de la voie biliaire intrahépatique. Toutes ces observations, en dehors de celle de notre Maître en 1946 et de Doobs en 1949 présentaient une malformation des voies biliaires extrahépatiques associée.

En 1952 Mac Mahon - Thannhauser décrivent un cas d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques chez un enfant de 10 ans, ictérique depuis la naissance et porteur d'une xanthomatose. A propos de ce cas ces auteurs différencient l'agénésie des canaux bilaires intrahépatiques qu'ils dénomment: cirrhose biliaire acholangique congénitale (appelée parfois syndrome de Mac Mahon congénital) d'une affection

qu'ils ont décrite en 1949 sous le nom de cirrhose biliaire acholangique avec péricholangiolite (encore appelée cirrhose biliaire xanthomateuse ou Syndrome de Mac Mahon acquis). Cette maladie se rencontre généralement chez la femme de 50 ans et se caractérise par un ictère, une xanthomatose et un syndrome biologique très voisin de celui de l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques. L'étude histologique du foie montre, comme dans la cirrhose biliaire acholangique congénitale, une absence des canaux interlobulaires. Seule l'infiltration lympho-plasmocytaire des espaces-porte, minime dans les agénésies des voies biliaires intrahépatiques et très importante dans le Syndrome de Mac Mahon acquis, permet de les différencier histologiquement.

Il est difficile d'admettre que ce syndrome si tardif résulte d'une aplasie congénitale des canaux biliaires intrahépatiques et l'infiltration des espaces-porte autorise la discussion d'une atteinte inflammatoire des espaces-porte, de nature virale ou autre. On parle de cirrhose biliaire acholangique avec péricholangiolite ou de syndrome de Mac Mahon pour les opposer aux agénésies des voies biliaires intrahépatiques ou cirrhoses acholangiques congénitales.

Depuis 1953 les observations d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques se multiplient rapidement. Ceci tient au fait que la maladie est plus connue et que le diagnostic est plus souvent porté grâce à deux examens entrés dans la pratique courante des ictères prolongés: la ponction biopsie et la biopsie hépatique.

Nous avons revu la bibliographie et présenté sous forme de tableau toutes les observations que nous avons pu colliger.

AGENESIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES.

Auteurs et date	Sexe	Début ictère	Décès	Xantho-matose	Voies biliaires extrahépatiques	Voies biliaires intrahépatiques
HESCHL 1865	F	nais-sance	7 mois	non	Vésicule rudimentaire - Absence de cholédoque - cystique et hépat. = cordons pleins	Ni canaux primaires (canaux interlobulaires de grande taille) Ni canaux secondaires (canaux interlobulaires de plus petite taille)
FEER	M	3 jours	10 mois	non	(- Absence de) Néant	Absence des canaux primaires - multiplication des canaux secondaires les uns comprimés, les autres dilatés - nombreux thrombi biliaires
PAUL 1922	?	3 jours	5 m. 1/2	non	Néant	Absence des canaux interlobulaires
VIGHOLT 1928	M	nais-sance	1 an	non	Néant	Pas de canaux primaires - quelques canaux secondaires aveugles - Bouchons biliaires dans les canalicules

Auteurs et date	Sexe	Début ictère	Décès	Xanthomatose	Voies biliaires extrahépatiques	Voies biliaires intrahépatiques
SWEET 1932 (jumeaux)	F	naissance	1 an	non	Canaux hépat. = cordons pleins - cystique, vésicule, cholédoque très petits	Rares canaux primaires rétractés. Absence des canaux secondaires et de néogénèse. Bouchons biliaires dans les canalicules.
	M	3 jours	7 sem.	non	Cholédoque et hépatique = cordons pleins - vésicule biliaire distendue - cystique étroit	Même image
FINLAYSON 1937	F	27 jours	3 a. 1/2	oui (à 1 an 1/2)	Cholédoque et hépatique = cordons pleins - vésicule et cystique perméables	Absence des canaux primaires et secondaires - Bouchons biliaires dans les canalicules.
DAHL-IVERSEN et GORMSEN 1944	F	naissance	7 mois	non	Néant	Pas de canaux primaires - Prolifération des canaux secondaires. Bouchons biliaires
	F	naissance	Décès à la naissance	non	Normale	Canaux biliaires normaux dans 8 espaces-porte sur 50. Pas de bouchons biliaires

Sacrez	F	8 jours	3 a. 1/2	non	Normale	Canaux interlobulaires absents dans 90% des espaces-porte.
Doobs 1949	F	2 jours	3 ans	oui (à 1 a. 3/4)	Normale	Absence de canaux primaires et secondaires. Bouchons biliaires dans les canalicules
Ahrens 1951	F	naissance	3 a. 1/2	oui (à 1 a. 1/2)	Hépatique droit perméable - à gauche absence du canal hépatique - Vésicule distendue - Cystique et cholédoque perméables	Absences des canaux primaires et secondaires. Bouchons biliaires dans les canalicules
	M	2 jours	vivant à 12 a.	oui (à 3 a. 1/2)	Canaux hépat. = cordons pleins - Vésicule normale, cystique bulleux	Absences des canaux primaires et secondaires. Bouchons biliaires dans les canalicules
Krahulic 1952	M	2 sem.	9 a. 1/2	non	Absence de voies biliaires extra-hépatiques	Absence de canaux interlobulaires. Cirrhose sévère

Auteurs et date	Sexe	Début ictère	Décès	Xantho-matose	Voies biliaires extrahépatiques	Voies biliaires intrahépatiques
Mac Mahon Thannhauser 1952	M	8 jours	vivant à 10 a.	oui (à 8 ans)	Normale	Absence de canaux biliaires dans les espaces-porte - thrombi biliaires
Mac Landress 1952	M	8 jours	vivant à 3 a. 1/2	oui	Non spécifiée	Ni canaux primaires ni canaux secondaires
Moyson 1953	F	3 mois	vivante à 1 an	non	Normale	Pas de canaux primaires, très rares canaux secondaires - thrombi biliaires. Infiltration cellulaire importante des espaces-porte.
Moore 1953	M	?	3 mois	non	Anomalie non opérable?	Absence de canaux biliaires dans tous les espaces-porte examinés
Bernheim 1953	F	3 jours	7 mois	non	Dilatation kystique du cholédoque	Travées scléreuses denses sans évolution inflammatoire. - Nombreux canalicules biliaires, mais pas de véritable canal biliaire

Redo 1954	F	naissance	17 m. ½	non	Néant	Absence de voies biliaires intrahépatiques
Notti 1955	F	2 mois	décès à 7 mois après opération	non	Absence complète	Absence de voies biliaires intrahépatiques. Sclérose péri- et interlobulaire
Herold (sœurs) 1955	F	naissance	10 mois	non	Voies vides et étroites	Absence de canaux biliaires dans les espaces-porte
	F	8 jours	10 mois	non	Voies vides et étroites	Absence de canaux biliaires dans les espaces-porte
Sass Kortsak 1956	F	3 jours	3 m. ½	non	Normales	Absence de canaux biliaires interlobulaires. Prolifération des cholangioles péri-portaux
Sacrez 1956	M	2 mois	3 mois	non	Normales mais rétrécies	Voies biliaires intrahépatiques rares à l'examen des espaces-porte

Auteurs et date	Sexe	Début ictère	Décès	Xantho-matose	Voies biliaires extrahépatiques	Voies biliaires intrahépatiques
Clinical pathological Conférence 1957	F	2 jours	vivante à 6 a. 1/2	non mais pigmentation brune sur tout le corps	Normale	Absence de canaux biliaires dans les espaces-porte.
Hass 1958	F	4 jours	vivante à 3 a. 1/2	oui	Exploration chirurgicale n'a pas donné de certitude	Absence de voies biliaires dans les espaces-porte.
Swenson 1958	M	?	vivant à 11 a.	?	—	Absence de voies biliaires intrahépatiques.
Lelong 1959	M	2 jours	après 3 mois	non	Vésicule normale cholédoque non perméable. Pas de canaux hépatiques	Pas de canaux secondaires. Rares canaux primaires. Rétention biliaire. Prolifération des néocanalicules périportaux.
Espinoza 1959	M	?	1 m. 1/2	non	Normales	Absence de canaux interlobulaires
	F	2 jours	19 jours	non	Normales	Absence de canaux interlobulaires. Fibrose avec infiltration des espaces-porte.
	F	24 jours	3 mois		Normales	Absence de canaux dans les espaces-porte avec discrète infiltration lympho-histiocytaires.

Krovetz 1960	M	1 mois	3 a. 1/2	non	Normales	Absence de canaux biliaires dans les espaces-porte.
	F	naissance	vivante à 16 ans	oui	Cordon fibreux découvert à l'opération. A 6 ans cholangiographie normale	Agénésie de canaux biliaires intrahépatiques.
Lelong	F	2 mois	vivante	non	Normales	Absence de canaux biliaires dans les espaces-porte.

A cette bibliographie nous devons ajouter:

1° L'observation de P. Tolentino (1959), que nous n'avons pu nous procurer, rapportant le cas d'un ictère néonatal par agénésie de voies biliaires intrahépatiques, la mère ayant fait une hépatite pendant la grossesse.

2° Un groupe d'agénésies des voies biliaires intrahépatiques faisant partie des statistiques chirurgicales et de ce fait moins bien étudié.

— Kiesewetter (1955), sur un total de 40 cas opérés d'ictère chronique à l'Hôpital de Philadelphie, rapporte 5 cas d'agénésie de la voie biliaire intrahépatique.

3 sont morts au moment de la publication (âge moyen de vie: 16 mois);
2 sont vivants (âge moyen de vie: 6 ans).

— Thomas V. Santulli (1960) sur 71 enfants opérés au Babies Hospital de New-York rapporte 7 agénésies de la voie biliaire intrahépatique, dont 5 présentent également une malformation de la voie biliaire extrahépatique.

5 sont décédés — (âge moyen de vie: 5 ans);
2 sont vivants — le plus âgé a 8 ans ½.

OBSERVATION N° 1.

(Arch. Franç. Pédiatrie, 3, 79, 1946.)

La maladie a commencé le 8e jour de la vie par la survenue d'un ictère qui s'est distingué de l'ictère physiologique par sa durée anormalement longue. Un second ictère fit son apparition lorsque l'enfant avait un an. Un troisième ictère fut constaté à l'âge de 2 ans 7 mois. Ces périodes d'ictère évoluèrent pendant quelques mois et dans leur intervalle un subictère persista.

Au moment de son admission l'enfant, âgée de 2 ans 7 mois nous frappait par deux catégories de symptômes: elle était nettement hypotrophique puisqu'elle ne pesait que 8 kg 700; elle est atteinte d'un ictère intense. La peau est intensément colorée, elle est sèche et desquame légèrement. Les urines sont hautes en couleur, les selles complètement décolorées.

Le foie est légèrement augmenté de volume, il dépasse les fausses côtes de deux travers de doigt. La rate est de volume normal.

La paroi abdominale montre l'existence d'une légère circulation collatérale. Cet abdomen n'est pas augmenté de volume et il n'y a pas d'ascite.

Le rythme du cœur est régulier. Les bruits sont bien frappés à la pointe. On note à la base un souffle systolique qui a son maximum au foyer pulmonaire. Le souffle se propage vers le haut. Il est audible en arrière dans toute l'étendue des champs pulmonaires.

Les amygdales sont grosses et cryptiques. On note l'existence d'une otite chronique bilatérale.

L'examen des poumons est négatif. La cuti-réaction à la tuberculine négative.

Enfin l'étude du système nerveux ne met en évidence aucune lésion. Les réflexes sont faibles et égaux des deux côtés; il n'y a pas de signe de Babinski.

L'état général de l'enfant est déplorable. Il existe un trouble général de la croissance, mais le développement corporel est harmonieux. Le panicule adipeux est peu développé. Les muscles sont hypotoniques. On note quelques signes de rachitisme ancien. De petits ganglions sont palpables dans certains territoires et surtout dans les régions sous-maxillaires et inguinales.

OBSERVAT
DE LA

	Sexe	
Observation 3	F	3
Observation 4	F	3
Observation 5	M	1:
Observation 6	M	1:
Observation 7	est ur nant geanc Mort Les v signal	

OBSERVATION N° 1.

(Arch. Franç. Pédiatrie, 3, 79, 1946.)

La maladie a commencé le 8e jour de la vie par la survenue d'un ictère qui s'est distingué de l'ictère physiologique par sa durée anormalement longue. Un second ictère fit son apparition lorsque l'enfant avait un an. Un troisième ictère fut constaté à l'âge de 2 ans 7 mois. Ces périodes d'ictère évoluèrent pendant quelques mois et dans leur intervalle un subictère persista.

Au moment de son admission l'enfant, âgée de 2 ans 7 mois nous frappait par deux catégories de symptômes: elle était nettement hypotrophique puisqu'elle ne pesait que 8 kg 700; elle est atteinte d'un ictère intense. La peau est intensément colorée, elle est sèche et desquame légèrement. Les urines sont hautes en couleur, les selles complètement décolorées.

Le foie est légèrement augmenté de volume, il dépasse les fausses côtes de deux travers de doigt. La rate est de volume normal.

La paroi abdominale montre l'existence d'une légère circulation collatérale. Cet abdomen n'est pas augmenté de volume et il n'y a pas d'ascite.

Le rythme du cœur est régulier. Les bruits sont bien frappés à la pointe. On note à la base un souffle systolique qui a son maximum au foyer pulmonaire. Le souffle se propage vers le haut. Il est audible en arrière dans toute l'étendue des champs pulmonaires.

Les amygdales sont grosses et cryptiques. On note l'existence d'une otite chronique bilatérale.

L'examen des poumons est négatif. La cuti-réaction à la tuberculine négative.

Enfin l'étude du système nerveux ne met en évidence aucune lésion. Les réflexes sont faibles et égaux des deux côtés; il n'y a pas de signe de Babinski.

L'état général de l'enfant est déplorable. Il existe un trouble général de la croissance, mais le développement corporel est harmonieux. Le panicule adipeux est peu développé. Les muscles sont hypotoniques. On note quelques signes de rachitisme ancien. De petits ganglions sont palpables dans certains territoires et surtout dans les régions sous-maxillaires et inguinales.

OBSERVATIONS D'AGENESIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES DE LA CLINIQUE INFANTILE DE STRASBOURG DE 1946 A 1960.

	Sexe	Début ictère	Décès	Xantho-matose	Voies biliaires extrahépatiques	Voies biliaires intrahépatiques
Observation 3	F	3 sem.	2 mois	non	Normales et perméables	Un certain nombre d'espaces-porte, même de grande taille, sont dépourvus de canaux biliaires - thrombi biliaires. Surcharge biliaire des cellules de la travée et du réticulum kupferien.
Observation 4	F	3 jours	15 jours	non	Normales et perméables	Agénésie importante de la voie biliaire intrahépatique, nombre infiniment réduit d'espaces-porte par rapport aux espaces centrolobulaires.
Observation 5	M	15 jours	1 m. 1/2	non	Normales et perméables	Cirrhose insulaire - absence d'espaces-porte normaux - les espaces-porte scléro-inflammatoires sont de toutes façons moins nombreux - nombre d'espaces-porte de grande taille sont dépourvus de canaux biliaires - nombreux thrombi biliaires. Dégénérescence graisseuse ou par coagulation du parenchyme restant.
Observation 6	M	15 jours	2 mois	non	Normales et perméables	Une grande partie des espaces-porte ne contient pas de canaux biliaires — les espaces-porte de grande taille contiennent des canaux beaucoup plus petits que normalement - thrombi biliaires. Surcharge biliaire intense des cellules de la travée et du réticulum kupferien.
Observation 7	est une observation purement anatomique provenant de la Clinique Gynécologique due à l'obligeance de M. le Professeur BURGER. Mort né - anencéphale - spina bifida. Les voies biliaires extrahépatiques ne sont pas signalées comme anormales.					Une agénésie des voies biliaires intrahépatiques existe dans la plupart des espaces-porte. Seuls les espaces-porte de grande taille sont pourvus de canaux biliaires. Surcharge biliaire atteignant le système kupférien.

L'enfant est très retardée psychiquement. Elle se fait surtout comprendre par gestes. Son vocabulaire est composé de quelques mots. Elle est anormalement calme, reste assise sur son lit et présente fréquemment des oscillations antéro-postérieures du tronc et des mouvements de salutation rythmés à peu près toujours à la même vitesse.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants:

— Les urines renferment des sels et des pigments biliaires,
— examen du sang: GR: 4.400.000, GB: 8.000, Hb: 85%.
— La formule leucocytaire est normale.
— La résistance globulaire est normale.
— Le liquide céphalo-rachidien est de couleur «eau de roche», il contient une cellule par mm^3 et sa teneur en albumine est de 0,20.

Evolution:

L'ictère que nous venons de décrire évolua pendant 4 mois, un subictère conjonctival persista pendant toute la période d'observation qui dura un an. L'épreuve au galactose pratiquée après la phase ictérique donna les résultats suivants: l'élimination est de 5,23‰ dans le premier échantillon, de 4,48‰ dans le second, de 0,40‰ dans le troisième et de 0,30‰ dans le quatrième.

Une biopsie hépatique fut alors pratiquée; l'examen histologique fait par le Professeur Gery donna les résultats suivants: «les quelques espaces de Kiernan rencontrés sur le petit fragment montrent une infiltration mononucléaire et une absence totale des canalicules biliaires.»

L'état resta stationnaire. Le développement fut très lent.

L'appétit était souvent mauvais et à l'âge de 3 ans 4 mois l'enfant pesait 9 kg et mesurait 83 cm.

La mort survint au cours de l'évolution d'une méningite purulente.

Autopsie (18 heures après la mort):

Plèvres: Ni liquide, ni adhérences.

Poumons: De taille, de poids, d'aspect et de consistance normaux.
Pas de complexe de primo-infection tuberculeuse.

Cœur: Normal. Aorte normale.

Artère pulmonaire: Il existe une malformation curieuse: au lieu de la bifurcation du tronc principal de l'artère pulmonaire, il existe une trifurcation irrégulière. A la sortie du sac péricardique, à 2,5 cm environ de l'origine de l'artère pulmonaire, naît, sur son bord droit, une branche anormale qui se dirige perpendiculairement vers la droite en passant derrière la partie ascendante de la crosse de l'aorte. Après un trajet de 4 cm ce vaisseau émet plusieurs branches terminales qui assumaient la vascularisation totale du lobe inférieur du poumon droit. Un centimètre environ après la naissance de cette branche anormale, le tronc pulmonaire se divise comme habituellement en artère pulmonaire droite volumineuse et longue (assurant la vascularisation des lobes supérieur et moyen du poumon droit) et en artère pulmonaire gauche plus étroite et plus courte. Le calibre de cette branche anormale est assez nettement inférieur à celui de la branche gauche et environ de moitié celui de la branche droite normale.

Thymus: Hypertrophie nette.

Foie: L'organe est de taille et de poids normal. Sa consistance est un peu plus dure que normalement. La teinte de la tranche de section est pâle dans son ensemble. Le dessin lobulaire est un peu exagéré. Il ne subsiste aucune trace de coloration ictérique. La vésicule ainsi que les voies biliaires extra-hépatiques sont normales.

La pression exercée sur la vésicule provoque un écoulement normal de la bile fluide et bien teintée dans le duodénum.

Examen histologique du foie:

Six larges tranches ont été prélevées au cours de l'autopsie:

Lobe droit: Bord antérieur, bord postérieur, en profondeur.

Lobe gauche: Bord antérieur, bord postérieur, lobe carré, bord inférieur.

Fixation au formol 5% et au liquide de Bouin.

Beaucoup d'espaces de Kiernan même parmi les plus gros, ne présentent pas de canaux biliaires, mais l'agénésie n'est pas totale puisqu'on en trouve parfois même dans les espaces-porte peu importants. Lorsqu'ils existent, les canaux

biliaires sont irrégulièrement distribués, par exemple des espaces voisins peuvent tous en montrer, alors que dans d'autres régions il n'en existe pas du tout.

Comme ordre de grandeur on peut dire que sur 100 espaces-porte, seuls 10 contiennent des canaux biliaires.

L'infiltration mononucléaire frappe environ la moitié des espaces; elle est de densité moyenne. Elle est peu accentuée dans les parties minces (languette antérieure du lobe gauche par exemple). Il existe une surcharge marquée en pigments ferriques touchant exclusivement les cellules de Kupfer. Les cellules du parenchyme hépatique ne présentent pas de lésions (du moins visibles après fixation tardive).

La capsule n'est pas épaissie.

Le péritoine ne montre pas de lésion.

Cerveau: Excès très notable de liquide céphalo-rachidien. La pie-mère est fortement congestionnée et surtout extrêmement œdémateuse. Aspect translucide, vitreux de la méningite séreuse.
L'encéphale ne présente à la coupe aucune lésion macroscopique, en particulier les noyaux gris ont un aspect et une coloration normale.

Examen histologique: Prélèvements effectués au niveau des centres gris des deux côtés.
Pas de lésions aux colorations ordinaires.

Conclusion:

Ictère intermittent dû à une agénésie des voies biliaires intra-hépatiques dont le début clinique remonte à l'âge de 8 jours. Décès survenu à l'âge de 3 ans 4 mois, dû à une méningite purulente.

OBSERVATION N° 2.
(Pédiatrie II, 303, 1956.)

W... Camille est hospitalisé à l'âge de deux mois pour un ictère dans un hôpital des environs de Strasbourg. Il s'agit d'un ictère intense, accompagné de troubles dyspeptiques rebelles et d'altération de l'état général.

Soumis sans succès à un traitement comprenant Pénicilline et Ficarmone, l'enfant nous est adressé trois semaines plus tard.

A l'admission nous nous trouvons devant un enfant hypothrepsique de 3 mois pesant 2600 g. Ancien prématuré vraisemblable, il ne mesure que 47 cm. L'ictère est généralisé, d'intensité moyenne. La rate n'est ni percutable ni palpable.

Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. Il n'y a pas d'ascite.

Circulation collatérale nette. Hernies inguinales bilatérales. Oedème sus-pubien.

Le laboratoire nous fournit les renseignements suivants: Selles incomplètement décolorées. Bilirubinémie 45,5 mg ‰, indirecte 4,5 mg ‰. Hanger-test, Mac Lagan sont négatifs. Sang: 2.400.000 G.R. et 9.400 G.B.

Temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Malgré le traitement antibiotique et diététique institué l'état de l'enfant ne s'améliore pas et le décès se produit 48 heures après l'admission.

Autopsie:

Ictère prononcé avec circulation collatérale bien visible.

Poumons: Bronchopneumonie massive bilatérale.

Foie: De consistance normale, de coloration brun foncé. La coupe prend une teinte brun-vert.
Voies biliaires extrahépatiques sont visibles et ont une configuration normale, mais elles sont plus étroites que normalement. Il est impossible d'y faire pénétrer dans aucun sens une sonde boutonnée.
La vésicule contient un peu de mucus incolore.

Rate: Rouge foncée. La pulpe rouge est bien visible. La substance blanche est plus mal définie.

Reins: En fer à cheval, se rejoignant par leurs pôles inférieurs.

Histologie, coupe n° 7433:

Foie: Surcharge biliaire extrêmement intense avec signes de rétention biliaire: nombreux thrombi dans les canalicules dilatés. Les espaces-porte à peine plus scléreux que normalement sont le siège d'une infiltration importante généralement à mononucléaires. De plus un assez grand nombre d'espaces-porte, surtout ceux de petite taille, n'ont pas de canaux biliaires. Il s'agit donc d'une agénésie partielle des voies biliaires intrahépatiques.

Présence d'une hématopoïèse intrahépatique nette.

Rate: Hyperplasie lymphoïde manifeste avec hypertrophie des corpuscules de Malpighi, dont les centres germinatifs paraissent très actifs.

Conclusion:

Ictère par agénésie des voies biliaires intrahépatiques associé à un rétrécissement de la voie biliaire extrahépatique, apparu à l'âge de deux mois. Le décès, survenu au 3e mois, 48 heures après l'admission, est à rapporter à une bronchopneumonie terminale.

OBSERVATION N° 3.

E... Edith.

Née à terme. Son poids de naissance est de 3000 g. Depuis la 3e semaine un ictère évolue et persiste au moment de l'admission. La mère nous signale que cet ictère a évolué en deux phases séparées par une courte rémission.

A cinq semaines des troubles digestifs, accompagnés de fièvre surviennent. Le médecin traitant institue une diète suivie de réalimentation. L'amélioration clinique fut passagère et suivie d'une rechute qui motive son hospitalisation.

A l'admission:

Agée de six semaines, son poids n'est que de 2950 g. L'état général est très altéré, le teint gris infecté, la coloration ictérique étendue à tout le corps.

L'enfant est très déshydratée (la peau garde les plis).
Les selles sont fréquentes, diarrhéiques, verdâtres.
Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.
La rate est palpable.

L'examen cardio-pulmonaire est normal et les urines ne contiennent ni albumine ni sucre.

Le tableau clinique est celui d'une dyspepsie grave avec déshydratation importante et ictère.

La leucocytose importante (G.B. 24.000) jointe à une anémie plus discrète (G.R. 3.400.000, Hb 65%) nous orientent vers une origine infectieuse sans pouvoir la préciser.

Le traitement, consistant en antibiothérapie et en rehydratation par voie buccale et sous-cutanée est institué rapidement.

Le deuxième jour de l'hospitalisation la température monte en clocher à 40° et restera oscillante entre 38 et 39° pendant 8 jours.

Les examens complémentaires pratiqués sont les suivants: B.W. négatif. — Résistance globulaire normale. — Présence de bilirubine dans les selles.

Evolution:

Un abcès apparaît au niveau de la cuisse droite, puis un second symétrique à gauche. La fistulisation de ces abcès s'accompagne d'une régression de l'ictère.

De l'albumine, des globules blancs altérés et en amas, à l'examen du culot urinaire, font adjoindre du Rufol.

Malgré ces antibiotiques, cette pyélite persiste sans amélioration, l'ictère s'intensifie, les selles redeviennent diarrhéiques. La déshydratation est aussi marquée que le jour de l'admission, mais ne peut plus être compensée par la réhydratation. Une bronchopneumonie terminale emporte l'enfant le 15e jour de son hospitalisation.

Autopsie:

Abcès symétrique au niveau de la crosse des fémurs. Une fistule circulaire correspond à l'abcès profond. Pas d'ostéomyélite.

Foie: 155 g. Couleur vert bronzé. Section du parenchyme plus dure que normalement.
Voies biliaires extrahépatiques normales et perméables.

Uretères: Symétriquement dilatés de 4 mm environ sur tout leur trajet. Les deux uretères présentent une sténose difficile à franchir à la sonde, située au-dessous du pôle inférieur du rein.

Reins: G.: 35 g.
D.: 35 g.
Coloration pâle, consistance molle.
Les bassinets sont dilatés.

Rate: 17 g. Pulpe blanche bien visible.

Poumons: Lésions de bronchopneumonie intéressant les parties déclives.

Histologie, coupe n° 7182:

Poumons: Bronchopneumonie insulaire formée par des foyers d'alvéolite fibrino-leucocytaire ne passant pas encore à la phase de suppuration.

Rate: Réaction lymphoïde active.

Foie: Un certain nombre d'espaces-porte même de grande taille ne contiennent pas de canaux biliaires. Surcharge biliaire importante des cellules de la travée et du réticulum kupférien. Nombreux thrombi biliaires.

Rein gauche: Malformation tissulaire consistant en un mélange de lipome, fibrome et peut être myôme dans le parenchyme.

Conclusions:

Ictère par agénésie des voies biliaires intrahépatiques apparu à la 3e semaine, ayant évolué en deux phases séparées par une courte rémission et accompagné d'une dyspepsie avec infection pyélique favorisée par une sténose des deux uretères. Le décès est survenu à la fin du 2e mois dans un tableau de bronchopneumonie terminale.

OBSERVATION N° 4.

F... Jeanine.

Nous est adressée par la Clinique Gynécologique quelques instants après la naissance. L'enfant a crié de suite, mais une irrégularité de la respiration, une cyanose sont notées et motivent son transfert.

Un hydramnios est signalé par les obstétriciens.

Le poids de naissance est de 3250 g.

Dans le service nous constatons cette irrégularité de la respiration, la cyanose du visage et des extrémités, ainsi qu'un œdème net au niveau de la face. A l'auscultation on n'entend pas de souffle cardiaque. La respiration pulmonaire paraît rude aux deux bases.

La ponction lombaire ramène un liquide hémorragique ne coagulant pas.

Antibiotiques, tonicardiaques, vitamine K et oxygène sont administrés. Le 3e jour de l'hospitalisation la fièvre monte à 41°5.

La radiographie pulmonaire décèle deux gros foyers correspondants aux lobes supérieurs droit et gauche.

L'état général s'altère rapidement, la température oscille sans arrêt entre 38 et 40°, les selles sont mauvaises. La coloration ictérique peu intense n'attire pas particulièrement l'attention.

Le décès survient 15 jours après l'admission.

Une hémoculture faite 24 heures avant la mort montre la présence de bacilles proteus mirabilis.

Autopsie:

Foie: Gros foie de 135 g vert bronzé.
Voies biliaires extrahépatiques perméables.

Méninges: Méningite purulente et hémorragique.

Poumons: Bronchopneumonie massive bilatérale au stade d'hépatisation rouge. Docimasie +++ dans toutes les parties du poumon.

Myocarde: Brun rouge et homogène.
Valvules et trou de Botal sans particularités.

Encéphale: Petit piqueté congestif de la substance blanche. Pas de suppuration en foyer.

Surrénales: Cortex jaune, cireux, aminci.

Histologie, coupe N° 8595:

Foie: Ictère hépatique avec présence de nombreux et volumineux thrombi biliaires. Le parenchyme hépatique présente un nombre très réduit d'espaces-porte, nombre infinement réduit par rapport aux espaces centrolobulaires. Il s'agit donc d'une agénésie importante de la voie biliaire intrahépatique.

Surrrenales: Réticulée épaissie et dégénérative.

Cœur: Myocardite.

Poumons: Lésions de bronchopneumonie.

Conclusions:

Il s'agit d'une agénésie des voies biliaires intrahépatiques chez un nouveau-né ayant vécu 15 jours et dont la symptomatologie clinique était dominée par des signes de souffrance néonatale et d'infection généralisée.

OBSERVATION N° 5.

R... Patrick.

Est hospitalisé à Haguenau dès sa naissance pour prématurité (poids de naissance 2.000 g). A l'âge de 15 jours a fait une otite aiguë bilatérale avec atteinte profonde de l'état général (deshydratation, subictère) ayant nécessité deux transfusions sanguines.

Nouvelle hospitalisation à Haguenau à l'âge de 1 mois pour une dyspepsie. L'examen O.R.L. montre à nouveau une otite. La paracentèse ramène du pus. L'état général est alarmant et l'enfant présente tous les soirs des clochers fébriles à 39° et 40°.

Les examens complémentaires pratiqués à ce moment ont donné les résultats suivants:

Ponction lombaire:

cellules: 13, albumine: 0.40, glucose: 0,95.

Formule sanguine:

G. R. 3.500.000, Hb 75%.
G. B. 15.000 (poly N: 44%, poly E: 9%, lymph: 39%, mono: 3%, myelo: 1%, cellules atypiques: 4%).

Pensant que l'affection est essentiellement otogène et qu'une antrotomie serait indiquée, l'enfant nous est transféré, le second épisode infectieux ayant 15 jours d'évolution au moment où nous admettons cet enfant.

A l'admission:

L'état est très grave, l'enfant est comateux, pâle, subictérique et présente des œdèmes des membres inférieurs. La respiration est rapide, superficielle. Les bruits du cœur sont assourdis. Un souffle systolique s'entend à la pointe. Des petits foyers de râles fins sont perçus dans les deux champs pulmonaires. Le foie est augmenté de volume, la rate est palpable.

Examens complémentaires:

Sang: (Hb: 40%, G.R.: 2.200.000, G.B.: 10.000).

Urine: Absence de sucre et d'albumine. Le culot urinaire est normal.

La radiographie pulmonaire montre une opacité non homogène occupant la presque totalité du poumon gauche; à droite, une opacité sous-claviculaire et paracardiaque. Le cœur paraît globuleux.

Malgré une médication anti-infectieuse et tonicardiaque l'état général ne change pas, l'enfant toujours comateux, décède le 4e jour de son hospitalisation.

Une hémoculture faite 24 heures avant la mort a permis d'isoler: E. coli.

Autopsie:

Cœur: Arrêté en diastole — myocarde flasque et mou.

Poumons: Lésions de bronchopneumonie bilatérale.

Abdomen: A l'ouverture: ascite. Un liquide citrin s'échappe.

Foie: 250 g. Dur, lisse, de coloration jaune-verdâtre rencontrée habituellement dans les foies de cholostase. Voies biliaires extrahépatiques normales et perméables.

Intestins: Dilatation de l'anse terminale de l'intestin grêle.

Rate: 25 g, congestive.

Reins: Lobulation fœtale. A la coupe coloration jaunâtre des calices et des bassinets.

Surrénales: Aplaties. Corticales très diminuées.

Histologie coupe N° 9823.

Foie: Cirrhose insulaire avec sclérose inflammatoire à fibrilles fines de situation strictement périportale. On est frappé par l'absence d'espaces-porte normaux et les espaces-porte scléro-inflammatoires sont de toute façon moins nombreux. Pas de néogénèse biliaire nette. Un certain nombre d'espaces-porte de Kiernan ne sont pas pourvus de canaux biliaires. Le parenchyme restant montre des signes de dégénérescence graisseuse ou par coagulation allant jusqu'à la nécrose biliaire. Nombreux thrombi biliaires aboutissant à une transformation de la polarité de la travée. La structure de la trame est transformée en structure nodulaire et même vésiculaire.
Graisse: réaction + peu commune.

Poumons: Bronchopneumonie insulaire avec congestion intense et alvéolite diffuse.

Reins: Néphrite épithéliale diffuse avec dégénérescence tantôt granuleuse, tantôt granulo-graisseuse.

Conclusions:

Cirrhose biliaire par agénésie des voies biliaires intra-hépatiques avec hépatite terminale toxi-infectieuse subaiguë.

Remarque:

L'aspect de ce petit malade à l'admission était celui d'une bronchopneumonie avec défaillance cardiaque.

Il semblait logique de voir dans le subictère le retentissement de cette infection sur le foie.

L'autopsie a montré deux lésions expliquant l'ictère:

1° une hépatite que nous soupçonnions;

2° une agénésie partielle des voies biliaires intra-hépatiques, découverte d'autopsie.

OBSERVATION N° 6.

S... Lionel.

Nous est adressé pour un ictère chronique évoluant depuis 1 mois 1/2.

Dans les antécédents de cet enfant nous notons un accouchement long et pénible, une cyanose à la naissance qui se prolongea pendant 8 jours. Le poids de naissance était de 3.450 g.

L'alimentation s'est révélée difficile dès le début, l'enfant buvant très lentement 60 à 80 g par biberon et le vomissant régulièrement une à deux fois par jour.

A l'âge de 15 jours la mère s'est aperçue de la coloration ictérique des conjonctives. L'ictère s'est intensifié et était généralisé à 1 mois 1/2.

Le médecin consulté à cette époque diagnostiquait une rhino-pharyngite et prescrivait des antibiotiques. L'amélioration fut médiocre et l'enfant aurait fait des convulsions sans fièvre.

A l'admission:

Ce nourrisson, âgé de 2 mois, pesant 4.100 g, présentait un ictère franc prédominant à la face et sur le thorax. Le reste du corps, en particulier les extrémités, était cyanosé.

Le faciès retenait davantage l'attention, la tête avait un aspect bestial: le nez aplati, la fente palpébrale étroite et d'orientation oblique en haut et en dehors, la nuque volumineuse. La langue, énorme, sortait de la bouche.

La peau très sèche et l'aspect du faciès évoquait le myxœdème congénital.

L'abdomen était volumineux, météorisé avec une discrète circulation collatérale. Le foie, plus ferme que normalement, dépassait le rebord costal d'un travers de doigt. La rate non palpable.

Une rhinite purulente, du muguet, une gorge un peu enflammée complétaient le tableau clinique.

L'examen cardiaque et neurologique était normal, la radiographie du thorax sans particularités.

Les résultats du bilan pratiqué chez cet enfant ont été les suivants:

T.S.: 4'30"; T.C.: 8'.

Dans le sang:

— Taux de prothrombine: 70%.
— Hématocrite (vol. globul.: 40%; vol. plasm.: 60%).
— G.R. 3.500.000; G.B. 13.000.
— B.W.: négatif.
— Tests hépatiques normaux:

Mac Lagan —
Kunkel —
Hanger ±

— Résistance globulaire légèrement augmentée.

Urines:

— Absence d'albumine et de sucre.
— Culot urinaire normal.

Dans le service nous constations que les selles étaient peu fréquentes et très fermes.

Après une observation de plusieurs jours, pensant qu'il s'agissait d'une cholostase sans pouvoir en préciser la nature, une ponction-biopsie du foie fut faite pour en déterminer l'origine. Le soir même l'enfant décédait dans un tableau d'asphyxie.

Autopsie:

Thymus: 5 g.

Thyroïde: Absente. La coupe du paquet trachéal ne montre pas de glande thyroïde.

Cœur: 20 g. Trou du Botal perméable.

Poumons: Lobe inférieur et moyen, à droite de coloration violacée, à gauche aspect identique.

Abdomen: Tendu. Inondation hémorragique intrapéritonéale.

Rate: Sans particularités.

Foie: Augmenté de volume, de couleur vert sale. Le parenchyme est mou. A la coupe, même coloration. Vésicule petite, ne contenant pas de bile.
Voies biliaires extrahépatiques normales.

Surrénales: Sans particularités.

Histologie coupe N° 8060.

Foie: Agénésie partielle des voies biliaires intrahépatiques. Une grande partie des espaces-porte ne contient pas de canaux biliaires. Les espaces-porte de grande taille contiennent des canaux beaucoup plus petits que normalement et généralement collabés. Surcharge biliaire intense des cellules hépatiques et du réticulum kupférien. Nombreux thrombi biliaires. Pas de dégénérescence graisseuse.

Reins: Néphrite épithéliale aiguë parcellaire.
Présence de quelques cylindres biliaires dans les tubes contournés.

Poumons: Apoplexie intrapulmonaire diffuse.

Rate: Pulpe rouge congestionnée.

Conclusions:

Il s'agit d'un ictère prolongé apparu le 15e jour chez un enfant myxœdémateux. Le décès est survenu le 2e mois après ponction-biopsie du foie. L'étude histologique du foie permet d'affirmer l'agénésie partielle des voies biliaires intrahépatiques.

OBSERVATION N° 7.

(provenant de la Clinique Gynécologique
et due à l'obligeance de Monsieur le Professeur BURGER).

Contrôle anatomique de l'enfant H..., mort né, polymalformé.

Crâne: Absence totale de calotte cranienne. Le massif facial est subnormal avec des arcades sourcillères intactes, mais au-dessus, les os frontaux, pariétaux, occipitaux, sont absents, remplacés par une mince

Coupe histologique N° 11.580.

membrane semi-translucide au vertex, recouvrant un magma nerveux dont aucune structure ne peut être reconnue.

La base du crâne est aussi profondément remaniée, notamment la selle turcique, qui est transformée à tel point qu'il a été impossible d'identifier avec certitude l'hypophyse.

Le canal médullaire est largement ouvert en arrière. Spina bifida typique avec moelle aplatie.
Le canal médullaire est recouvert par une membrane très mince.

Reins: Il existe d'un côté une hydronéphrose du second degré portant sur la totalité des calices avec sclérose des pyramides.

On ne trouve pas de phénomènes inflammatoires au niveau du cortex.

Histologie, coupe n° 11580:

Foie: Une agénésie des voies biliaires intrahépatiques existe dans la plupart des espaces-porte.
Seuls les espaces-porte de grande taille sont pourvus de canaux biliaires.

Une surcharge biliaire importante est présente, atteignant à peu près exclusivement le réticulum kupférien. On trouve des îlots érythroblastiques avec érythroblastes jeunes.

Poumons: Non déplissés.

Spina bifida: A la périphérie on trouve de nombreux îlots de glie développés dans le derme.

Dans le protocole d'autopsie, les voies biliaires extrahépatiques ne sont pas signalées comme anormales.

OBSERVATION N° 8.

La C... Jeanne.

Est atteinte d'un ictère ayant deux années d'évolution et dont le début remonte à l'âge de 2 ans 1/2.

Le père et la mère sont d'origine sicilienne et cousins germains. Les antécédents personnels de la fillette sont sans particularités. Le poids de naissance est de 4.300 g.

Elle n'a jamais été malade jusqu'à l'âge de 2 ans 1/2 où un subictère, puis un ictère avec prurit et décoloration des selles fait son apparition.

Le médecin traitant constate, outre l'ictère, une hépatomégalie, du purpura, une thrombopénie (120.000 plaquettes).

Des radiographies et une recherche d'hémoglobine fœtale lui permettent d'éliminer une thalassémie. Devant la fréquence des épisodes angineux, l'ablation des amygdales est pratiquée sous couvert d'antibiotiques et de transfusions.

Il semble qu'à partir de juin 1960 la maladie s'aggrave, que l'ictère et le prurit sont plus marqués, le foie et la rate ont augmenté de volume. La bilirubinémie est de 65 mg ‰.

Le médecin traitant nous adresse l'enfant, pensant qu'il s'agit d'une cirrhose.

A l'admission:

Agée de 4 ans 1/2 elle est bien proportionnée, mesurant 94 cm 5, pour un poids de 14 kg 6. L'état général est bon. L'ictère intense et généralisé est de couleur olivâtre. Le foie est dur et lisse et déborde le gril costal d'un travers de main. La rate est palpable.

Les lésions de grattage sont limitées aux membres inférieurs.

Un souffle systolique discret est entendu à la pointe du cœur. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les résultats du bilan fait chez cet enfant sont les suivants:

1) *Dans le sang:*

— Urée: 0,28 g — glycémie 1,08 g.
— Bilirubine totale: 95 mg ‰ dont 74% directe.
— Cholestérol: 1,70 g.
— Protides totaux 77,5 g (sérines 44,5 g, globulines 33).
— L'électrophorèse montre une légère augmentation des globulines alpha 2 et beta 1.
— Tests hépatiques normaux (Kunkel, Mac Lagan).
— Phosphatases alcalines 1,55 unités Bodansky.
— Hb: 65%, G.B.: 3.340.000, plaquettes: 164.000.
— G.B.: 9.000 (P.N. 37%, P. Eosin: 11%, p. Baso 2%, Mono: 2%, Lympho: 48%).
— Crase sanguine normale sauf une légère augmentation du temps de coagulation (15').

— Résistance globulaire normale.
— B.W. négatif.
— Recherche de toxoplasmose négative.

2) *Dans les urines:*

— Absence d'albumine et de sucre.
— Culot urinaire normal.
— Bilirubine et urobilinogène sont présents en grande quantité.

3) *Dans les selles:*

— Présence de stercobilinogène.

Le tubage duodénal a permis de ramener de la bile.

Le premier échantillon (4 cc) contient 12 mg ‰ de bilirubine.

Le second échantillon (15 cc) contient 54 mg ‰ de bilirubine.

Le troisième échantillon (1 cc) contient 7,5 mg ‰ de bilirubine.

La cholangiographie intra-veineuse n'a pas permis d'opacifier les voies biliaires. On ne voit pas d'opacités calculeuses sur les clichés.

Fond d'œil, ponction lombaire, ponction de moelle, analyse parasitologique des selles, radiographie des poumons et du squelette, transit gastro-duodénal, ont été fait et sont normaux.

4) *La ponction-biopsie du foie montre:*

Un parenchyme hépatique remanié par une cirrhose tantôt irrégulière, tantôt à topographie annulaire, mais les nodules sont de tailles variées.

La sclérose qui prédomine dans les espaces-porte est infiltrée par des lymphocytes et des plasmocytes et contient des néo-canaux biliaires développés au contact du parenchyme restant. Les cellules glandulaires sont le siège d'une infiltration par des pigments biliaires et l'on trouve généralement des thrombi dans les canicules.

Il n'y a pas de pigment particulier dans le cytoplasme des cellules hépatiques et les lipofuschines sont tout à fait exceptionnelles.

Pas de lésions d'hépatite de type viral. Pas de néoplasme.

Le fait que les espaces contiennent des néocanaux biliaires, mais très peu de canaux biliaires préexistants, suggère l'hypothèse d'une cirrhose liée à une hypoplasie des canaux biliaires intrahépatiques.

Remarque:

Cette observation est intéressante. L'ictère est de type rétentionnel avec selles décolorées et pourtant cholestérol et phosphatases sont normaux. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés malgré l'existence d'une cirrhose.

D'autre part, l'hypoplasie des voies biliaires intrahépatiques d'origine congénitale semble peu vraisemblable. Le début tardif de l'ictère: l'enfant avait plus de 2 ans, l'infiltration lympho-plasmocytaire importante des espaces-porte rapproche cette observation de celles publiées sous le nom de syndrome de Mac Mahon du jeune enfant, soulignant ainsi l'origine acquise de l'absence des voies biliaires intrahépatiques.

Cette observation fait un trait d'union entre les agénésies des voies biliaires intrahépatiques et les cirrhoses biliaires acholangiques avec péricholangiolite (syndrome de Mac Mahon tardif).

ETUDE DES AGENESIES DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES.

I. Généralités.

II. Etude clinique.

III. Etude biologique.

IV. Diagnostic.

I. GÉNÉRALITÉS

1) DEFINITION DE LA MALADIE.

L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est définie par l'absence des canaux biliaires interlobulaires, c'est-à-dire de ces canaux biliaires tapissés d'un épithélium cubique, haut ou prismatique que l'on trouve dans les espaces-porte de Kiernan, à côté des branches de la veine porte et de l'artère hépatique.

L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est dite totale lorsque sur tous les espaces-porte examinés il est impossible de trouver un canal biliaire interlobulaire. AHRENS et collaborateurs ont examiné respectivement 469, 139, 132 espaces-porte sans trouver de canal interlobulaire dans leur première observation, ni dans celle de FINLAYSON et celle de DOOBS.

L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est dite partielle lorsque les canaux interlobulaires sont présents, mais beaucoup moins nombreux que normalement. Toutes nos observations répondent à cette forme. Dans la première, sur 100 espaces-porte examinés, seuls 10 sont pourvus de canaux biliaires. La proportion est de 5 espaces-porte normaux pour 500 examinés dans la publication de SASS-KORTSAK.

— Les canaux biliaires périlobulaires sont présents et quelquefois exagérément nombreux (SAAS-KORTSAK).

— Les canalicules biliaires intralobulaires paraissent dilatés et souvent obstrués par des thrombi biliaires.

— En dehors de cette absence complète ou partielle des canaux biliaires interlobulaires, le reste du parenchyme hépatique est peu touché. On note une surcharge biliaire des cellules hépatiques ou du réticulum kupférien, plus souvent des deux à la fois, une légère infiltration mono-nucléaire des espaces-porte qui apparaît dans nos deux premières observations.

2) ETIOLOGIE.

L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est fréquemment associée à d'autres malformations. L'observation de Vigholt fait état d'une absence de petit épiploon. Celle de Krovetz d'une malformation du septum ventriculaire. Notre proportion de malformations multiples est très importante. Dans cinq de nos cas l'agénésie intrahépatique est associée respectivement à une artère pulmonaire anormale, à une malformation tissulaire rénale (mélange de lipome, fibrome, myome)avec rétrécissement des deux uretères, à une athyroïdie, à des malformations multiples (anencéphalie, spina bifida).

L'agénésie de la voie biliaire intrahépatique est encore plus couramment accompagnée d'une malformation de la voie biliaire extrahépatique. Nous verrons, en étudiant l'embryologie du foie, qu'on peut les classer toutes deux dans un défaut ou une erreur d'embryogénèse de l'ébauche cystique.

Ce trouble de l'embryogénèse, qu'il soit localisé à la voie biliaire, ou qu'il touche en même temps d'autres organes, ne peut pour le moment recevoir d'explication causale.

Certains auteurs pensent à une origine infectieuse, virale en particulier, qui troublerait le développement des voies biliaires dans les premières semaines de la vie du fœtus.

Hérold rapporte le cas de deux sœurs qui présentent à 8 ans d'intervalle un ictère pathologique dans les jours suivant la naissance et entraînant la mort à l'âge de 10 mois. Dans les deux cas les voies biliaires extrahépatiques sont sténosées, imperméables, les voies biliaires intrahépatiques absentes. S'agit-il dans cette observation d'atrésie familiale d'une simple coïncidence ou d'une infection maternelle persistante (virose)?

3) FREQUENCE DES AGENESIES DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES.

— Lelong, sur 63 ictères de type obstructif ne trouve qu'une agénésie des voies biliaires intrahépatiques pour 32 malformations de la voie biliaire extrahépatique.

— Krovetz, étudiant 30 cas de malformations des voies biliaires observées de 1945-1958 dans les hôpitaux du Minnesota, relève 2 agénésies intrahépatiques pour 28 malformations de la voie biliaire extrahépatique.

— Kiesewetter, revoyant tous les cas opérés de 1946 à 1951, pour un ictère chronique, à l'hôpital de Philadelphie, trouve une proportion de 20 atrésies de la voie biliaire extrahépatique pour 5 agénésies intrahépatiques sur un total de 40 ictères chroniques.

— Thomas V. Santulli, dans une statistique de 71 enfants opérés au Babies Hospital de New-York, relève 49 atrésies des voies biliaires, dont 7 intrahépatiques.

En 1956, notre Maître, le Professeur Sacrez, publie une étude de 8 malformations de la voie biliaire extrahépatique dont une est associée à une agénésie intrahépatique.

En tenant compte de ces différentes statistiques, l'agénésie de la voie biliaire intrahépatique paraît 8 fois moins fréquente que l'atrésie extrahépatique.

4) ETAT DE LA VOIE BILIAIRE EXTRAHEPATIQUE.

Sur un total de 53 cas d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques (48 publiés + nos 5 nouvelles observations), 49 font état de la voie biliaire extrahépatique. Ces 49 observations se répartissent en 24 agénésies intrahépatiques pures et 25 associées à une malformation des voies biliaires extrahépatiques.

En moyenne, 50% des cas d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques présentent également une atteinte des voies biliaires extrahépatiques.

19 observations parmi les 25 où la malformation est mixte sont bien étudiés et nous permettent d'analyser le tractus extrahépatique.

— *Vésicule:*

— Absente	8 cas
— Rudimentaire	2 cas
— Normale	9 cas

— *Cystique:*

— Absent	8 cas
— Rudimentaire (cordon)	3 cas
— Rétréci	3 cas
— Normal	4 cas
— Non précisé	1 cas

— *Cholédoque:*

— Absent	9 cas
— Rudimentaire (cordon)	3 cas
— Rétréci	4 cas
— Normal	2 cas
— Dilatation kystique	1 cas

— *Canaux hépatiques:*

— Absence des deux canaux	9 cas
— Absence d'un canal	1 cas
— Rudimentaires (cordon)	5 cas
— Rétrécis	3 cas
— Normaux	1 cas

De cette étude il ressort deux faits:

— La très grande fréquence de l'atteinte des canaux hépatiques.

— L'absence de vésicule s'accompagne d'agénésie des voies biliaires extrahépatiques et des voies biliaires intrahépatiques — (dans les 8 cas où la vésicule est absente, tout l'arbre biliaire extra- et intrahépatique est absent).
Cette dernière constatation est explicable par l'embryologie des voies biliaires.

5) EMBRYOLOGIE DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES.

Les agénésies des voies biliaires intrahépatiques soulèvent un problème: celui de l'embryologie du foie et des voies biliaires.

La première ébauche du foie apparaît à la face ventrale du futur duodénum. Elle est représentée au début par une simple évagination. Cette évagination s'épaissira tout en s'approfondissant. Elle se scindera par la suite en deux poches, l'une antérieure qui est l'ébauche hépatique proprement dite, et l'autre postérieure ou ébauche cystique. Toutes deux vont être séparées du tube digestif par l'apparition d'un étranglement.

L'ébauche cystique donnera la vésicule et plus caudalement le cholédoque. Très rapidement l'ébauche cystique pousse un prolongement sous forme d'un boyau plein. C'est le canal hépatique qui s'arborisera en pénétrant dans le foie en même temps que les veines.

La théorie classique veut que tous les canaux biliaires intrahépatiques qui ne forment en réalité qu'une seule unité anatomique, structurale et fonctionnelle, dérivent d'une même ébauche et que les canaux périlobulaires ne sont que les ramifications terminales des canaux interlobulaires eux-mêmes provenant de l'ébauche cystique. HAMMAR est du même avis en ce qui concerne les canaux interlobulaires, mais pense que les canaux périlobulaires ou de jonction, ont une origine différente, qu'ils dérivent des cellules hépatiques primitives.

Pour cet auteur l'ébauche hépatique primaire donne les cellules nobles du foie ainsi que les canaux périlobulaires, lesquels s'anastomosent avec les canaux interlobulaires qui représentent les ramifications terminales de l'ébauche cystique. L'embryogenèse des canaux biliaires est très précoce. Toute l'architecture biliaire est terminée lorsque l'embryon a atteint 55 mm.

Cette hypothèse d'HAMMAR trouve dans les agénésies des voies viliaires intrahépatiques sa confirmation. «Ces malformations réalisent en quelque sorte de véritables expériences d'embryologie causale, qui permettent d'établir avec certitude la différence d'origine des canaux biliaires périlobulaires et interlobulaires.» (MOYSON).

En effet, la présence de canaux biliaires dans les espaces périlobulaires et leur absence dans les espaces-porte nous obligent à abandonner la thèse classique d'une origine commune et permettent de rattacher l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques, de même que les agénésies des voies biliaires extrahépatiques, à un trouble du développement de l'ébauche cystique.

L'absence de toute voie biliaire extrahépatique et de canaux interlobulaires et l'existence de canaux dans les espaces périlobulaires lorsque la vésicule est absente, ne font que confirmer la théorie d'HAMMAR.

6) LONGUEUR DES SURVIES.

La longueur des survies est également un problème soulevé par les agénésies des voies biliaires intrahépatiques. Le fait que l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques autorise des durées de vie de 5 à 10 ans, parfois plus, alors que l'atrésie de la voie biliaire extrahépatique entraîne la mort en quelques mois, paraît bien surprenant.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette bonne tolérance relative des agénésies des voies biliaires intrahépatiques. La première c'est qu'il subsiste toujours suffisamment de canaux interlobulaires pour assurer un drainage satisfaisant.

Le caractère incomplet de l'agénésie apparaît dans tous nos cas. On peut penser que même lorsque l'agénésie est dite totale, il subsiste quand même quelques canaux interlobulaires dans des régions du foie non explorées. Le drainage satisfaisant dans les agénésies partielles sans atteinte de la voie biliaire extrahépatique est confirmé par l'observation de Lelong (1960) où la cholécystostomie a permis de recueillir des quantités appréciables de bile.

D'autre part, la présence quasi constante de bile dans la vésicule, même lorsqu'il y a atteinte des voies biliaires extrahépatiques, en particulier atrésie des deux canaux hépatiques, doit faire admettre la présence de shunts entre le foie et la vésicule. C'est l'opinion d'Espinoza. On peut penser qu'il existe des voies de dérivation permettant le passage de la bile du foie dans la vésicule et il semble que le système lympho-ganglionnaire se comporte comme une voie biliaire accessoire. Cette hypothèse est basée sur certains faits trouvés au cours d'autopsies de ces enfants, en particulier la présence de gros ganglions au niveau du hile ou dans le petit épiploon. Ces adénopathies avaient déjà été signalées par Vigholt et ont été retrouvées par Ahrens avec histologiquement phacocytose de pigment biliaire.

Les expériences de Gonzalês-Oddone ont montré qu'en ligaturant le cholédoque d'un chien, le taux de bilirubine augmentait nettement dans le canal thoracique avant d'apparaître dans le sang. Cette expérience montre que la bile passe assez facilement dans le système lympho-ganglionnaire. Ahrens et collaborateurs pensent qu'un drainage satisfaisant ne peut être invoqué dans le cas de Finlayson où le cholédoque se présentait sous forme d'un cordon fibreux et qu'il faut admettre une autre origine à ces survies prolongées. Ces auteurs pensent que la bonne tolérance de cette malformation est due à la discrétion des dommages hépatiques, à l'absence de phénomènes inflammatoires dans les espaces-porte et à la discrétion de la cirrhose.

Ahrens émet l'hypothèse que c'est l'absence des canaux interlobulaires qui supprime deux facteurs de souffrance hépatique: la distension des canaux et l'inflammation péricanaliculaire, qui sont si couramment rencontrées en examinant les biopsies de sujets atteints de malformation de la voie biliaire extrahépatique.

II. ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique déterminé par les agénésies des voies biliaires intrahépatiques est celui d'un ictère chronique dont le début remonte à la période néonatale.

Pendant la première année, parfois pendant toute son évolution, un seul syndrome résume toute la maladie: le syndrome ictérique. L'ictère est relativement bien toléré, mais perturbe la croissance de ces enfants qui deviennent hypotrophiques.

Après la première année et de façon inconstante, des petits éléments xanthomateux font leur apparition sur la peau. L'évolution se fait vers une cirrhose biliaire tardive.

Nous étudierons successivement l'ictère et ses répercussions sur l'état général, puis la xanthomatose, enfin le stade terminal de cirrhose.

A · PHASE ICTERIQUE

1) L'ICTERE.

Dans quelques observations l'ictère est apparu tardivement. Moyson: 3 mois, Notti, Lelong (1960), notre deuxième observation: 2 mois.

Le début de l'ictère se situe le plus souvent dans la période néonatale, principalement après ou dans les deux jours suivant la naissance.

Cet ictère se présente sous une forme rétentionnelle avec selles décolorées, blanc mastic, urines foncées. L'examen clinique, outre la coloration jaune des conjonctives et des téguments, montre l'existence d'un foie augmenté de volume,

parfois de l'intumescence de la rate. On peut noter la présence d'une discrète circulation collatérale abdominale.

L'aspect rétentionnel peut être incomplet dès les premiers jours, les selles normalement colorées ou décolorées par intermittence.

L'état général est peu altéré, la fièvre absente.

La régression de cet ictère néonatal est l'évolution la plus commune. Elle peut être totale ou partielle, avec coloration discrète des conjonctives témoignant de la persistance du trouble de l'excrétion des pigments biliaires.

Sur ce fond d'amélioration clinique se greffent des épisodes d'aggravation où l'ictère s'intensifie et les selles se décolorent. Ces épisodes sont fréquemment déclenchés par des infections intercurrentes, en particulier par des infections pulmonaires.

Le caractère cyclique de cette évolution avait été noté en 1946 par notre Maître, le Professeur Sacrez, à propos de notre première observation, qu'il avait intitulée: Ictère intermittent.

Dans notre troisième observation, l'ictère évolua en deux phases séparées par une courte rémission.

Exceptionnellement l'ictère évolue sur un mode obstructif sans jamais présenter de phase d'amélioration. Dans l'observation de Moysox l'ictère a toujours été en s'intensifiant, les selles ont toujours gardé un aspect mastic.

Pendant la première année, l'ictère intermittent, l'hypotrophie, l'hépatomégalie, parfois la splénomégalie sont les traits principaux de la symptomatologie. Le prurit peut gêner l'enfant et être générateur de lésions de grattage.

Ces nourrissons sont très fragiles, sujets aux infections qui, trouvant en eux un terrain affaibli, peuvent amener l'exitus. Tous nos cas d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques, sauf le premier et celui dont la mort est accidentelle après ponction-biopsie, sont décédés avant le troisième mois, d'infection.

2) L'HYPOTROPHIE.

Malgré l'alimentation normale, la courbe pondérale n'est pas satisfaisante et l'hypotrophie apparaît. Discrète et difficile à apprécier à l'âge de 1 à 2 mois, elle est manifeste plus tard.

Le retard staturo-pondéral est retrouvé dans la majorité des publications. Il s'accentue au fur et à mesure que l'enfant grandit. A l'âge de 3 ans 4 mois, le poids n'est que de 9 kg pour une taille de 83 cm dans notre observation 1. L'enfant de FINLAYSON pesait à 3 ans 3 mois 11 kg. Celui de DOOBS à 2 ans 1/2 pesait 10 kg pour une taille de 80 cm.

Le panicule adipeux est peu développé, les muscles de même, mais l'ensemble est harmonieux.

Peut-on parler de nanisme hépatique? Il est probable que l'absorption défectueuse des aliments gras due à une absence de sécrétion biliaire normale, et la perte des calories de cette importante source sont les causes ou du moins un facteur contribuant important de ce retard staturo-pondéral.

3) LE RACHITISME.

Un rachitisme clinique ou radiologique a été décrit dans 3 cas (AHRENS, cas 1, FINLAYSON, LELONG [1960]) et est noté dans notre observation 1.

L'absorption des stérols (cholestérol et vitamine D) nécessite une digestion lipidique correcte et la présence de sels biliaires. On pourrait penser que, du fait de la mauvaise absorption des graisses et de la sécrétion biliaire anormale, ce rachitisme est secondaire à l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques.

Le très faible pourcentage de rachitisme dans cette malformation est contre cette hypothèse. L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est peut-être un facteur contribuant au rachitisme, mais il paraît peu important.

4) LE RETARD PSYCHOMOTEUR.

Le retard psychomoteur était très important dans notre première observation. L'enfant, à 3 ans, ne parlait pas, se faisait comprendre par gestes, elle était anormalement calme, assise dans son lit, présentant des oscillations antéro-postérieures du tronc et des mouvements de salutations.

Le retard est signalé dans l'observation 1 d'AHRENS: l'enfant était assis à 1 an 1/2; marchait, mais ne parlait pas à 3 ans.

Dans l'observation de DOOBS où la station debout n'était pas acquise à l'âge de 2 ans 1/2.

Dans les autres observations le développement psychomoteur de ces enfants est normal.

5) SEQUELLES DENTAIRES.

La chlorodontie est une séquelle non spécifique de la maladie, se voyant dans les rétentions pigmentaires prolongées. La couronne des dents de lait est pigmentée par de la bilirubine donnant une coloration verdâtre. La chlorodontie est présente dans deux cas (Ahrens, obs. 1, Doobs).

Ictère et hypotrophie sont les deux signes importants pendant la première année, parfois pendant plus longtemps. Si l'enfant n'est pas décédé d'une infection intercurrente ou des suites opératoires s'il a été exploré, on peut voir apparaître une xanthomatose cutanée. Cette phase xanthomateuse est inconstante. Elle est absente dans notre seul cas susceptible de la présenter (obs. 1).

B - PHASE XANTHOMATEUSE

L'ictère est modéré, surtout visible au niveau des conjonctives, le foie et la rate sont augmentés, le retard staturo-pondéral très important, sauf dans l'observation de Mac Mahon, où la croissance de l'enfant a été normale.

La xanthomatose est précédée d'un épaississement de la peau à certains endroits, en particulier au niveau des plis, puis des petites lésions jaunâtres apparaissent sur le corps et peuvent se généraliser.

La xanthomatose peut affecter un type plan ou tubéreux. Elle est présente chez 8 enfants ayant dépassé l'âge de 1 an $^1/_2$.

Une xanthomatose viscérale est parfois associée aux lésions de la peau. L'enrouement dont était atteint le malade de Doobs était dû à un dépôt xanthomateux sur l'épiglotte.

Le contrôle autopsique (Ahrens, obs. 1, Doobs) a montré chez leur malade l'existence d'une xanthomatose viscérale touchant l'endocarde et les gros vaisseaux.

AGE D'APPARITION ET DE DISPARITION
DE LA XANTHOMATOSE.

Auteurs	Apparition	Disparition ou persistance au moment de la publication
Finlayson	1 an 1/2	Disparition quelques mois avant la mort (3 ans 1/2)
Doobs	1 an 3/4	Xanthomatose cutanée et viscérale à l'autopsie (3 ans)
Ahrens 1	1 an 1/2	Décès à 3 ans - disparition de la xanthomatose quelques mois avant la mort
Ahrens 2	3 ans 1/3	A 6 ans la xanthomatose disparaît. - Vivant à 12 ans
Mac Mahon	8 ans	Vivant à 10 ans avec xanthomatose
Mac Landress	?	Vivant à 10 ans avec xanthomatose
Hass	3 ans	Vivant à 3 ans 1/2 avec xanthomatose
Krovetz	?	Vivant à 16 ans avec xanthomatose

C - STADE DE LA CIRRHOSE

La cirrhose hépatique peut faire suite à la phase xanthomateuse. Dans cette éventualité, après plusieurs années d'évolution, la xanthomatose disparaît complètement en même temps que le foie s'altère, que les épreuves hépatiques se perturbent.

En général le décès suit de quelques mois la disparition de la xanthomatose.

Dans le cas 2 d'Ahrens, la xanthomatose a disparu à l'âge de 6 ans 1/2, en même temps que les tests hépatiques se perturbaient, mais l'enfant était toujours vivant à 12 ans.

La cirrhose peut s'installer tardivement après une longue phase ictérique, sans que l'enfant ait présenté de xanthomatose. Deux enfants rapportés par T. V. Santulli vivent avec une hypertension portale très sévère. Le plus âgé (8 ans) a été opéré. Une anastomose spléno-rénale a été pratiquée; des varices œsophagiennes donnant lieu à des hémorragies menaçaient la vie.

CAUSES DE DECES.

Les malformations des voies biliaires intrahépatiques offrent des survies beaucoup plus prolongées que les malformations de la voie biliaire extrahépatique. L'ictère est assez bien supporté par le nourrisson et n'est jamais la cause de la mort dans la première année. La mortalité importante est imputable aux infections.

La cause de la mort accidentelle après ponction-biopsie du foie dans un de nos cas, était dans nos autres cas respectivement une souffrance néonatale avec hémorragie méningée, une méningite purulente, une bronchopneumonie. Le décès était imputable à une staphylococcie pulmonaire (Saas-Kortsak), à une infection rénale (Haas), à une toxicose (Espinoza).

Le décès par insuffisance hépatique est beaucoup plus tardif, rarement avant l'âge de 3 ans.

Dans l'observation 2 d'Ahrens, la cirrhose a débuté à 6 ans et l'enfant était toujours en vie à 12 ans.

Mac Mahon d'une part, Krovetz de l'autre, rapportent des observations d'ictère avec xanthomatose, dont le début remonte à la période néonatale et qui se portaient très bien respectivement à 8 ans et à 16 ans.

III. ETUDE BIOLOGIQUE DES AGENESIES DE LA VOIE BILIAIRE INTRAHEPATIQUE

Au cours des agénésies des voies biliaires intrahépatiques, deux syndromes biologiques ont été particulièrement étudiés. Ce sont d'une part le syndrome de rétention pigmentaire, d'autre part le syndrome de rétention lipidique.

A - SYNDROME DE RETENTION PIGMENTAIRE

1) L'HYPERBILIRUBINEMIE.

L'hyperbilirubinémie qui est souvent de type mixte, est variable dans le temps et même d'un jour à l'autre. Des dosages fréquents sont nécessaires pour suivre l'évolution. Les taux de bilirubine sont parallèles à l'évolution, atteignant des valeurs importantes lors d'une poussée ictérique pour redescendre par la suite.

Les valeurs de la bilirubinémie sont en général modérées, inférieures dans la plupart des observations à 100 mg ‰ avec toujours plus de 50% de bilirubine directe.

Des taux de 54,45 mg ‰ sont signalés dans l'observation 2 d'Ahrens et celle de Haas, de 25% dans celle de Mac Mahon.

Dans notre seconde observation la bilirubinémie est de 45,5 mg‰, dont 4.5‰ de bilirubine directe. L'hyperbilirubinémie est très importante chez les malades de Moyson, Ahrens (observ. 1), Espinoza (observ. 3), où elle atteint respectivement les valeurs de 244, 227, 195 mg ‰.

2) LES PHOSPHATASES ALCALINES.

Les phosphatases alcalines sont très augmentées, atteignant des chiffres de 31 U.B., 71 U.B. dans les deux cas d'Ahrens, 54 U.B. dans celui de Haas, 70 U.B. dans celui de Sass-Kortsak.

Sass-Kortsak pense que l'évolution discordante de la bilirubine et des phosphatases est un signe biologique caractéristique de l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques.

La diminution progressive du taux de bilirubine contrastant avec une augmentation parallèle des phosphates alcalines et du cholestérol auxquels Sass-Kortsak attribue une grande valeur sémeiologique, n'est pas retrouvée dans les autres publications. Des valeurs relativement faibles de phosphatase alcaline: 14 U.B. dans le cas de Moyson, ou très importante comme dans les deux cas d'Ahrens correspondent à une ascension de la bilirubinémie.

3) LES PIGMENTS BILIAIRES DANS LES SELLES.

Les matières fécales renferment des pigments biliaires et leurs dérivés, exprimant par là le caractère incomplet de cette rétention. Dans tous les cas où ils ont été recherchés, ces pigments biliaires étaient présents.

La stercobiline est retrouvée par Haas et Moyson. Urobiline et bilirubine sont présents dans le cas de Saas-Kortsak.

L'urobilinogène est excrété à des taux de 20 mg par 24 heures dans le cas de Mac Mahon, de 17 mg dans le cas 2 d'Ahrens.

La bilirubine que nous avons recherchée dans notre observation n° 3 était présente.

4) LE TUBAGE DUODENAL.

Le tubage duodénal pratiqué par Sass-Kortsak lui a permis de retirer de la bile et d'obtenir une chasse biliaire après injection de sulfate de magnésie.

Les agénésies de voies biliaires intrahépatiques sont compatibles avec une excrétion biliaire qui paraît satisfaisante. Ce fait vient d'être vérifié cette année dans un cas rapporté

par Lelong. Le nourrisson a été opéré et bien que la cholangiographie per-opératoire fut normale, une cholécystomie sur sonde de Pezzer a été faite. Des quantités croissantes de bile furent obtenues par le drain.

B - L'HYPERLIPEMIE

L'augmentation des lipides du sérum constitue l'un des traits essentiels des agénésies des voies biliaires intrahépatiques. Dans tous les cas étudiés après l'âge d'un an cette hyperlipémie est manifeste et semblable aux perturbations constatées dans les cirrhoses biliaires acholangiques avec péricholangiolite (syndrome de Mac Mahon tardif).

1) HYPERLIPEMIE GLOBALE.

(Taux normal 1 g 5 à 5 g ‰.)

L'hyperlipémie atteint des valeurs impressionnantes: 19 g 65 (Ahrens, observ. 1); 24 g 87 (Ahrens, observ. 2); 38 g (Haas); 41 g (Mac Mahon).

2) HYPERCHOLESTEROLEMIE.

L'hypercholestérolémie est due à une augmentation considérable du cholestérol libre, le cholestérol estérifié se situant dans les limites normales.

Les taux de cholestérol sont de: 5 g 5, (Ahrens, observation 1); 8 g 12 (Ahrens, observ. 2); 12 g (Doobs); 16 g (Haas); 16 g 86 (Mac Mahon).

3) AUGMENTATION DES GRAISSES NEUTRES.

(Taux normal 0 à 2 g ‰.)

Le taux des graisses neutres se situe au-dessus de la limite supérieure de la normale dans les deux cas d'Ahrens: 4 g 32 et 5 g 31; atteint 10 g 32 (Moyson); 11 g (Mac Landress); 24 g 4 (Mac Mahon); 37 g (Sass-Kortsak).

Mac Mahon insiste sur cette augmentation considérable des graisses neutres dans un sérum transparent, qui serait caractéristique de l'agénésie des voies biliaires intra-hépatiques et qui permettrait de les différencier des cirrhoses biliaires acholangiques avec péricholangiolite où le taux des graisses neutres est normal.

4) HYPERPHOSPHOLIPIDEMIE.
(Taux normal 1 g 5 - 2 g 5‰.)

Sauf dans l'observation de Loyson où il est normal, le phosphore lipidique dans tous les cas où il a été recherché, est très augmenté, atteignant 9 g 30 (Ahrens, observ. 1), 10 g 88 (Ahrens, observ. 2); 20 g 25 (Sass-Kortsak); 24 g 44 (Mac Mahon).

L'hyperphospholipidémie maintient les graisses neutres en suspension colloïdale, si bien que le sérum est clair, malgré les taux considérables de graisse neutre.

Ce tableau biologique d'hyperlipémie que l'on rencontre dans les agénésies des voies biliaires intrahépatiques après l'âge de 1 an est exactement semblable à celui rencontré plus tard chez la femme adulte (syndrome de Mac Mahon tardif). Seul le taux des graisses neutres, normal dans les cirrhoses biliaires acholangiques avec péricholangiolite, permet de les distinguer.

L'hyperlipémie qui paraît assez caractéristique de ces absences de canaux biliaires intrahépatiques n'existe pas avant l'âge de 1 an. Une seule observation fait exception: celle de Sass-Kortsak, où le cholestérol à 3 g 62 à 1 mois 1/2 est passé à 37 g à 3 mois 1/2. Dans les autres publications, les taux des lipides et du cholestérol sont normaux ou augmentés dans de si faibles proportions qu'ils n'ont aucun caractère spécifique.

5) VALEUR FONCTIONNELLE DU FOIE.

En opposition avec le syndrome rétentionnel incomplet et le tableau d'hyperlipémie, les épreuves de valeur fonctionnelle du foie sont normales et le sont pendant longtemps, sauf si un facteur infectieux concomittant vient ajouter à cette malformation des lésions d'hépatite. Transaminases, tests hépatiques (Hanger, Mac Lagan, etc...), ne sont perturbés que tardivement au moment où une cirrhose biliaire s'installe.

CORRELATION ENTRE LA LIPEMIE ET LA XANTHOMATOSE.

Ahrens et Kunkel, en étudiant la cirrhose biliaire xanthomateuse primitive (cirrhose acholangique avec péricholangiolite) ont établi la notion d'un rapport étroit entre la lipémie et l'apparition de la xanthomatose.

Une lipémie supérieure à 20 g ‰ pendant 6 mois détermine l'apparition d'une xanthomatose cutanée, — entre 13 g et 18 g ‰ le dépôt xanthomateux se localise uniquement sur la paupière. Si le taux de 13 g ‰ n'est pas atteint, la xanthomatose n'apparaît pas.

Tous les cas d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques compliqués de xanthomatose obéissent à cette règle. Deux cas sont particulièrement démonstratifs. Dans l'observation 1 d'Ahrens, la xanthomatose est apparue à l'âge de 1 an 1/2 pour une lipémie de 20 g ‰. A l'âge de 3 ans, peu de temps avant le décès, les lipides ont passé de 20 g à 9 g ‰. La xanthomatose disparaissait en même temps.

Dans la seconde observation d'Ahrens, la xanthomatose est survenue à l'âge de 3 ans 1/2 pour disparaître à 6 ans 1/2. La lipémie qui atteignait 24 g ‰ à 3 ans 1/2 a baissé à l'âge de 6 ans 1/2 en même temps que les tests hépatiques se perturbaient.

ORIGINE DE L'HYPERLIPEMIE.

L'hyperlipémie, pour Ahrens et collaborateurs n'est pas explicable par une insuffisance d'excrétion ou d'utilisation, mais serait due à une hyperproduction au niveau de la cellule hépatique.

Leur argumentation est basée sur le fait que l'hyperlipémie coïncide avec une structure hépatique normale à l'examen histologique, alors qu'une chute de la lipémie au moment où la xanthomatose disparaît concorde avec une perturbation des tests hépatiques et une altération de la structure hépatique à l'examen au microscope.

IV. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est très difficile, pour ne pas dire impossible, à porter par la seule clinique aidée du laboratoire.

Le caractère intermittent de l'ictère, l'hyperbilirubinémie à prédominance directe, l'augmentation des phosphatases alcalines, les transaminases et tests hépatiques normaux, enfin la présence de pigments biliaires dans les selles, nous permettent de classer cet ictère dans un type rétentionnel incomplet. Nous avons vu que le syndrome de rétention lipidique est exceptionnel avant l'âge de 1 an.

Il peut d'ailleurs être présent dans des rétentions d'origine différente, en particulier dans les ictères pseudo-malformatifs par bile épaisse (Lelong).

La date d'apparition de l'ictère par agénésie des voies biliaires intrahépatiques dans la période néonatale ne simplifie pas le problème et oblige le pédiatre à évoquer toutes les causes d'ictère du nourrisson et à multiplier les examens complémentaires.

— *Les ictères hémolytiques*
représentés essentiellement par l'incomptabilité sanguine fœto-maternelle sont éliminés facilement par des examens de sang.

— *La maladie des inclusions cytomégaliques.*
L'aspect habituel est celui d'un ictère hémolytique grave très précoce avec anémie érythroblastique et syndrome hémorragique d'emblée. L'altération de l'état général, l'hépatosplénomégalie font évoquer cette étiologie et rechercher dans les urines et la salive la présence de cellules géantes avec inclusions nucléaires spécifiques de l'affection.

— *La toxoplasmose.*

L'association d'éléments évocateurs, de signes neurologiques (microcéphalie, hydrocéphalie, calcifications intracraniennes), de signes oculaires (microphtalmie - - choriorétinite) permet de rattacher l'ictère à cette étiologie et de la confirmer par le Dye test et la réaction de déviation du complément.

— *L'infection herpétique.*

N'entre pas dans le diagnostic différentiel des agénésies des voies biliaires intrahépatiques du fait de l'allure gravissime de la maladie et de son évolution rapidement mortelle.

— *La syphilis.*

Non dans sa forme classique, mais lorsqu'elle prend un masque d'ictère pseudo-malformatif avec décoloration des selles, peut prêter à confusion. Les réactions sérologiques positives permettent d'incriminer la syphilis.

— *Ictère par hépatite à pyogènes.*

Le cortège infectieux, la fièvre, la leucocytose, une hémoculture positive, la découverte d'infection rénale (colibacille) ou plus fréquemment ombilicale, son évolution favorable sous un traitement antibiotique, permettent de le reconnaître.

— *Ictère par hépatite à virus.*

Est dû au virus B. Celui-ci, n'entraînant pas de fabrication d'anticorps, contaminera le fœtus, que la mère soit ictérique ou porteuse saine. Selon la date d'inoculation, l'hépatite apparaîtra pendant la vie fœtale, dans la période néonatale ou dans les mois qui suivent.

L'ictère est précédé de troubles digestifs: vomissements, diarrhée, les selles se décolorent, les urines sont riches en pigments et en sels biliaires.

Les épreuves biologiques montrent des signes d'atteinte cellulaire: déficit en prothrombine, déficit plus marqué en proconvertine. Les tests hépatiques sont perturbés, les transaminases augmentées.

L'ictère peut évoluer sous une forme béningne ou affecter un caractère de gravité d'emblée, mais la forme la plus intéressante et la plus fréquente de ces hépatites virales est réalisée par l'hépatite prolongée pseudo-malformative que nous verrons plus loin et qui pose le problème d'une malformation des voies biliaires.

— *La galactosémie.*

Détermine un ictère néonatal parfois associé à une cataracte. L'hépatomégalie et souvent une ascite complètent le tableau clinique. La maladie est aisément reconnaissable par la présence de galactose dans les urines.

L'état général relativement conservé, l'absence de décoloration complète des selles, l'élimination des ictères précédents par la clinique et le laboratoire, font que le diagnostic porté dans l'ictère néonatal par agénésie des voies biliaires intrahépatiques est celui d'ictère physiologique. Erreur difficile à éviter, vu la très grande fréquence de celui-ci.

L'ictère physiologique commence le deuxième-troisième jour. Sa phase de déclin s'étend sur 10 jours. Il peut se prolonger, mais au delà de la troisième semaine ne peut plus être considéré comme physiologique. Ce n'est qu'à partir de cette période que le caractère pathologique s'impose et que la malformation des voies biliaires doit être suspectée.

Il suffit de compulser des statistiques chirurgicales d'enfants opérés d'ictère chronique, pour se rendre compte de la complexité du diagnostic différentiel. De ces ictères prolongés, 20 à 30% des nourrissons adressés au chirurgien pour suspicion de malformation des voies biliaires extrahépatiques sont en fait des hépatites.

ICTÈRES PROLONGÉS

A - Ictère physiologique anormalement prolongé et myxoedème

Un ictère physiologique anormalement prolongé peut être le premier signe d'un myxœdème. Le diagnostic de myxœdème, outre les signes classiques d'hypothyroïdie, repose sur la possibilité d'exclure tous les autres ictères néonataux. La régression de l'ictère sous l'effet de la thérapeutique thyroïdienne est un argument en faveur de cette origine.

B - Ictères de type rétentionnel

1) ICTERE RETENTIONNEL PSEUDO-MALFORMATIF.

(Syndrome de la bile épaisse.)

En 1935, les chirurgiens Ladd et Gross ont créé le terme de bile épaisse pour expliquer une symptomatologie identique à celle produite par les malformations de la voie biliaire extrahépatique, alors que l'arbre biliaire est normal.

L'ictère apparaît dès la naissance ou dans la première semaine, accompagné de troubles digestifs (vomissements, diarrhée), parfois de fièvre, Les selles sont pâles, mais peuvent souvent passer par des phases de recoloration.

Le foie est hypertrophié, la rate palpable. Les examens biologiques ne permettent pas de différencier cet ictère de celui des malformations de la voie biliaire extrahépatique. La bilirubine oscille entre 200 et 400 mg ‰, existant surtout sous forme conjuguée. Le taux des lipides est augmenté, pouvant atteindre des valeurs de 20 g ‰. Les phosphatases alcalines sont élevées.

Ce syndrome de bile épaisse réalise un tableau clinique et biologique d'obstruction sans perturbation des tests cellulaires. Ce n'est que tardivement que les réactions de floculation se positivent, indiquant la survenue d'une cirrhose.

Du point de vue étiologique, cette rétention est parfois secondaire à une érythroblastose, l'hémolyse créant un engorgement des voies biliaires. Cet ictère pseudo-malformatif est déterminé dans la grande majorité des cas par une hépatite néonatale prolongée (Bodian, Newns).

Dans cette forme d'hépatite qui est probablement la plus fréquente chez le nourrisson, les transaminases n'atteignent pas des taux pathologiques, et la thérapeutique corticoïde est sans effet, contrairement aux hépatites aiguës.

Un tableau analogue d'ictère néonatal pseudomalformatif est réalisé par les hépatites symplasmiques, caractérisées par une multitude de plasmodes à l'examen histologique du foie.

2) ICTERE PAR COMPRESSION DES VOIES BILIAIRES EXTRAHEPATIQUES.

Une tumeur, un ganglion, un anévrysme, une bride, peuvent comprimer la voie biliaire extrahépatique et donner un ictère rétentionnel. Ce sont là des causes exceptionnelles, des découvertes opératoires heureuses quand il ne s'agit pas d'une tumeur maligne.

3) ICTERE PAR ANOMALIE DE LA VOIE BILIAIRE EXTRAHEPATIQUE.

a) *La dilatation kystique du cholédoque* est une affection rare. La triade douleurs abdominales évoluant par crises avec des poussées ictériques de type rétentionnel et la découverte d'une tumeur de l'hypochondre est très évocatrice.

b) *L'atrésie de la voie biliaire extrahépatique.*

L'ictère apparaît dans les heures qui suivent la naissance et s'intensifie. Les selles sont blanches, crayeuses, les urines acajou, le foie est hypertrophié.

Au début la tolérance de l'affection semble bonne.

Cholestérol, lipides, phosphatases, sont augmentés.

Les tests hépatiques ne sont pas perturbés pendant les deux premiers mois. Le taux de prothrombine est abaissé dans l'atrésie comme dans l'hépatite, mais contrairement à cette dernière, une injection parentérale de vitamine K entraîne la remontée du taux de prothrombine dans l'atrésie (KOLLER et VON KAULA).

La bilirubinémie a plus de valeur. Une ascension progressive et constante, touchant aussi bien la bilirubine libre que conjugée, est en faveur d'une rétention par malformation des voies biliaires extrahépatiques.

L'évolution est d'une extrême gravité. L'état général s'altère, les tests hépatiques se perturbent, des hémorragies peuvent apparaître. La survie dans les atrésies des voies biliaires extrahépatiques n'est que de quelques mois.

Ce tableau d'ictère rétentionnel avec selles blanches ne contenant pas de pigments biliaires n'est pas toujours aussi net. Il peut s'agir, comme dans notre deuxième observation,

d'un simple rétrécissement des voies biliaires, laissant passer suffisamment de bile pour colorer les selles. Même dans les atrésies totales la recoloration des selles a été souvent vérifiée.

Elle s'explique par une filtration de bilirubine dans l'intestin, due à une imprégnation des sucs digestifs, en particulier pancréatiques, quand la saturation tissulaire en pigments biliaires devient excessive.

4) ICTERE PAR ATTEINTE DE LA VOIE BILIAIRE INTRAHEPATIQUE.

(Syndrome de Mac Mahon.)

Nous avons parlé de la cirrhose biliaire acholangique avec péricholangiolite ou syndrome de Mac Mahon, dans l'introduction. Cette affection acquise, très voisine des agénésies des voies biliaires intrahépatiques, se voit généralement chez la femme de 50 ans.

Cependant certains ictères, apparus à l'âge de 3 mois, 6 mois, 1 an ou plus, ont une symptomatologie clinique et biologique d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques, en ayant en plus une infiltration lympho-plasmocytaire importante des espaces-porte. Ces observations que l'on classe dans le syndrome de Mac Mahon doivent-elles être attribuées à une origine congénitale ou acquise?

Notre dernière observation pose ce problème. Elle fait un trait d'union entre les cirrhoses biliaires acholangiques avec péricholangiolite d'expression tardive et les agénésies de voies biliaires intrahépatiques.

Très récemment (Nov. 1960) Harris (R. C.) et collaborateurs ont publié une étude portant sur 7 ictères. Par des biopsies répétées, ils ont montré que les canaux interlobulaires sont présents dans les premiers mois de la vie et disparaissent ensuite, que les premières biopsies reflètent une simple cholostase.

Ces auteurs expliquent la disparition des canaux interlobulaires par une atrophie de ceux-ci, secondaire à la cholostase, ou par une atteinte directe de l'épithélium des canaux par une bile de composition anormale.

Harris et collaborateurs vont plus loin. Ils pensent que l'absence des voies biliaires intrahépatiques ne relève pas d'une erreur d'embryogenèse, mais qu'elle est toujours acquise, secondaire à la cholostase intrahépatique.

L'absence des voies biliaires intrahépatiques a été constatée dans les premiers jours de la vie; le premier jour chez notre enfant mort né, le 15e jour dans notre quatrième observation. De plus, l'absence totale de voies biliaires extrahépatiques s'accompagne d'une absence des canaux interlobulaires. Ces faits sont contre l'hypothèse d'Harris et nous obligent à admettre l'origine congénitale par trouble de l'embryogenèse.

Harris a prouvé néanmoins que le syndrome de Mac Mahon existe chez le nourrisson, et que l'absence de voies biliaires intrahépatiques peut être acquise.

5) ICTERE METABOLIQUE. SYNDROME DE DUBIN JOHNSON.

Appelé encore ictère chronique idiopathique avec pigment non identifié dans les cellules hépatiques.

Il s'agit d'une affection familiale dont les premiers signes apparaissent à la naissance ou plus tard.

L'allure fréquemment obstructive de la maladie avec décoloration des selles oblige à discuter ce diagnostic chez un nourrisson atteint d'ictère prolongé. Les éléments de diagnostic sont purement histologiques; la présence dans les cellules hépatiques centrolobulaires d'un pigment brunâtre appartenant au groupe des lipofuschines est caractéristique du syndrome de Dubin Johnson.

DIAGNOSTIC DES ICTERES PROLONGES PAR LA PONCTION-BIOPSIE ET LA BIOPSIE HEPATIQUE.

Nous venons de voir qu'il est impossible de différencier l'absence des canaux intrahépatiques, de la malformation des voies biliaires extrahépatiques, et de l'hépatite néonatale prolongée, d'après les signes cliniques et les données de laboratoire qui ne sont que l'expression d'une rétention.

Bien que Swenson estime seulement à 5% les cas de malformations extrahépatiques justiciables d'une intervention correctrice, le dilemme faut-il opérer ou ne pas opérer va se poser rapidement. Dans les ictères par malformation de la voie biliaire extrahépatique la cirrhose ne débute pas avant le 2e mois, mais à partir du troisième mois il faut

craindre des dégâts hépatiques irreversibles. Essayer de lever l'obstacle à cette période est inutile.

D'autre part il s'agit toujours d'opérations longues et difficiles: il subsiste toujours le danger de léser, au cours d'une dissection trop minutieuse, une voie biliaire non atrésique; la mortalité par occlusion intestinale post-opératoire ou par défaillance hépatique précoce, dans les cas d'hépatites explorées intempestivement, étant très importante, il convient de limiter au maximum l'exploration des voies biliaires extrahépatiques.

L'examen histologique de prélèvements obtenus par ponction biopsie ou par biopsie hépatique nous renseigne sur l'état du foie et permet d'éviter souvent l'exploration des voies biliaires extrahépatiques.

PONCTION BIOPSIE.

La ponction biopsie préconisée par certains auteurs (Kaye) est jugée très dangereuse par beaucoup, car aveugle. Une de nos observations en est malheureusement la démonstration, s'étant terminée par la mort de l'enfant dans un tableau d'hémorragie interne.

Avant de pratiquer la ponction, il faut s'assurer que le taux d'hémoglobine, de prothrombine, les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Le foie est en général suffisamment agrandi pour être abordé par voie transabdominale. Dans les autres cas, on pratique la voie transcostale La ponction faite, on suit le pouls et la respiration pendant deux heures, afin de déceler le plus rapidement possible une hémorragie interne, laquelle implique une opération d'urgence.

Un autre reproche que l'on peut adresser à la ponction biopsie, c'est que souvent le fragment prélevé est trop petit, parfois ne contenant aucun espace-porte et ne permet pas à l'anatomopathologiste de conclure.

BIOPSIE HEPATIQUE.

La biopsie hépatique est un examen peu dangereux. Le prélèvement est toujours suffisamment important pour être interprété. Cette biopsie est faite sous anesthésie locale ou générale avec anesthésiques non explosifs.

Une pratique nous a paru très intéressante dans le diagnostic des ictères prolongés; c'est la méthode de la biopsie extemporanée en cours d'intervention, préconisée par T. V. Santulli et collaborateurs. Cette méthode leur donne d'excellents résultats et leur permet d'avoir un diagnostic précis au moment crucial de l'intervention.

La biopsie est adressée à l'anatomopathologiste, et pendant l'examen des coupes sous congélation, ils examinent la vésicule biliaire. Si celle-ci est présente et possède une lumière, ils font une cholangiographie. L'exploration des voies biliaires extrahépatiques n'est pas entreprise avant le résultat des coupes. Dans les cas où une hépatite ou une absence des voies biliaires intrahépatiques est affirmée par l'histologie, l'opération est terminée.

Par contre, si la biopsie montre une augmentation marquée du tissu fibreux dans les espaces périportaux, une prolifération des canalicules biliaires, une stase biliaire intracanaliculaire et une structure hépatique normale, c'est-à-dire des signes indirects de malformation des voies biliaires extrahépatiques, l'exploration minutieuse de l'arbre biliaire est décidée.

Cette méthode de biopsie extemporanée paraît très utile dans le diagnostic des ictères chroniques. Ses résultats demandent néanmoins à être vérifiés par d'autres auteurs.

CONCLUSIONS.

L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques dont nous rapportons sept observations dont cinq inédites apparaît:

— du point de vue histologique, comme une absence des canaux interlobulaires;

— du point de vue embryologique, comme un trouble de développement de l'ébauche cystique.

Elle se manifeste cliniquement par un ictère de type rétentionnel incomplet, avec selles dont la couleur peut varier. L'ictère débute dans la période néonatale ou plus tardivement. Relativement bien toléré, il entrave cependant la croissance staturo-pondérale de l'enfant et le rend fragile, sujet aux infections.

Les décès sont fréquents avant l'âge d'un an. Après la première année, l'apparition inconstante d'une xanthomatose peut compliquer le tableau clinique. L'évolution se fait vers une cirrhose tardive annoncée par une disparition de la xanthomatose, dans les cas où elle est présente.

Biologiquement, l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques détermine un syndrome rétentionnel incomplet, avec augmentation de la bilirubinémie directe, augmentation du taux des phosphatases alcalines et du cholestérol et présence de pigments biliaires dans les selles. Après la première année, l'hyperlipémie est importante et entraîne l'apparition d'une xanthomatose si le taux de 18 g ‰ est dépassé.

Le diagnostic d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques est celui d'un ictère prolongé, qu'il est impossible par la clinique et le laboratoire de différencier de certains ictères chroniques. Le diagnostic ne peut être affirmé que par l'anatomopathologiste, sur l'étude de prélèvements de ponction-biopsie ou de biopsie hépatique.

Cette maladie est au-dessus de toutes ressources thérapeutiques, mais elle autorise des survies de plusieurs années.

VU

Strasbourg, le 16 décembre 1960.

Le Président de Thèse:

R. Sacrez.

VU

Strasbourg, le 20 décembre 1960

Le Doyen de la Faculté de Médecine:

R. Fontaine.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Strasbourg, le 2 janvier 1961

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université:

J.-F. Angelloz.

BIBLIOGRAPHIE.

Ahrens (E. H.) Jr. — Primary biliary cirrhosis.
Medecine, N° 29, p. 299, 1950.

* Ahrens (E. H.) Jr.; Harris (R. C.); Mac-Mahon (H. E.). — Atresia of intrahepatic bile ducts.
Pediatrics, N° 8, p. 628, 1951.

Ahrens (E. H.) Jr. and Kunkel (H. G.). — Stabilization of serum lipid emulsions by serum phospholipids.
J. Exp. Med., N° 90; p. 409, 1949.

Ahrens (E. H.) Jr. and Kunkel (H. G.). — The relationships between serum lipids and skin xanthoma in the 18 patients with primary cirrhosis.
J. Clin. Invest., N° 28, p. 1565, 1949.

* Bernheim (M); Marion (P.); Roux (J. A.); Mlle Lanternier (J.); Bethenot (M.). — Les kystes congénitaux du cholédoque chez le nourrisson.
Pédiatrie, N° 8, p. 677, 1953.

Bloom (W.). — The embryogenesis of human bile capillaries and ducts.
Am. J. Anat., N° 36, p. 451, 1925.

Bodian (M.); News (G. H.). — Hépatite néonatale.
Arch. Fr. Pédiatrie, N° 10, p. 169, 1953.

Caroli (J.); Couinaud (C.). — Une affection nouvelle sans doute congénitale des voies biliaires: la dilatation kystique unilobaire des canaux hépatiques.
Sem. Hôp. Paris, 34, p. 496, 1958.

Caroli (J.); Soupault (R.), Paris; Kossakowski (J.); Plocker (L.); Mme Paradowska, Varsovie. — La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques.
Sem. Hôp. Paris, 34, p. 488, 1958.

Cathala (J.); Demaissieux (M.). — Les ictères du nourrisson.
Le Nourrisson, N° 42, p. 127, 1954.

Chabrol (E.). — Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des liens avec les hépatites à virus?
La Revue du Praticien, N° 4, p. 1089, 1954.

* Clinical pathological Conference.
J. Pediatrics, N° 51, p. 584, 1957.

---

* publications rapportant des cas d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques.

* Dahl Iversen (E.); Gormsen (H.). — Sur l'occlusion congénitale des voies biliaires.
Acta Chir. Scandinav., N° 89, p. 333, 1943.

* Doobs (R. H.). — Xanthomatosis.
Proc. Roy. Soc. Med., N° 42, p. 86, 1949.

Ericson (N. O.); Rudhe (U.). — Cholangiography in newborns.
Acta Paed. N° 43, p. 306, 1954.

* Espinoza (J.); Vera (L.); Galasso (M.); Salas (L.) — Hypoplasia of the intrahepatic bile ducts.
Rev. Chil. Pediat. N° 30, p. 173, 1959.

* Feer (E.). — Ein Fall von Situs inversus mit Mangel der grossen Gallenwege.
Verhandl. D. Gesellsch. f. Kinderh., N° 20, p. 148, 1903.

* Finlayson (C.). — Congenital obliteration of bile ducts in a childs who lived for three years and three month.
Arch. Dis. Childhood, N° 12, p. 153, 1937.

Fuhrmann (W.). — Die Differentialdiagnose der Gallengangsatresie.
Aerztl. Wschr. N° 13, p. 385, 1958.

Giegler (I.). — Malformation des voies biliaires intrahépatiques dans la fibrose kystique du pancréas.
Ann. Anat. Path. Paris, N° 5, p. 115, 1960.

Gonzales-Oddone (M. V.). — Bilirubin, bromosulfalein, bile acids, alkaline phosphatase and cholesterol of thoracic duct lymph in experimental regurgitation jaundice.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., N° 63, p. 144, 1946.

Grenet (M.); Levent (L.). — Ictère congénital malformatif des voies biliaires.
Bull. Soc. Ped. Paris, N° 28, p. 293, 1954.

* Haas (L.); Doobs (R. H.). — Congenital absence of intrahepatic bile ducts.
Arch. Dis. Childhood, N° 33, p. 396, 1958.

Hammar (J. A.). — Über die erste Entstehung der nicht kapillaren intrahepatischen Gallengänge beim Menschen.
Zeitschr. f. anat. Forsch., N° 5, p. 59, 1926.

Harris (R. C.); Andersen (D. H.). — Intrahepatic bile duct atresia.
Am. J. of Dis. Childr., N° 100, p. 171, 1960.

Harris (J. H.) Jr.; O'Hara (A. E.) and Coop (C. E.). — Operative cholangiography in the diagnosis of prolonged jaundice in infancy.
Radiology, N° 71, p. 806, 1958.

Hays (D. M.). — Biliary tract anomalies. The utilisation of modern technics in differential diagnosis.
California Med., N° 89, p. 331, 1958.

Herold (A.). — Beitrag zur Ätiologie pathologischer Anatomie und Pathogenese der kindlichen Lebercirrhose.
Helv. Paediat. Acta., N° 10, p. 427, 1955.

* Heschl. — Vollständiger Defekt der Gallenwege beobachtet an einem 7 Monate alt verstorbenen weiblichen Kinde.
Wien. Med. Wchschr., N° 15, p. 493, 1865.

Joseph (R.); Nezelof (Ch.); Ribierre (M.) et Job (J. C.). — Ictère cholostatique chronique par cholangiolite et péricholangiolite (syndrome de Mac Mahon) chez un enfant de 18 mois.
Sem. Hôp. Paris, 35, p. 2123, 1959.

Kaye (R.); Koop (C. E.); Wagner (B. M.); Picou (D.); Yakouac (W. C.). — Needle biopsy of the liver and aid in the differential diagnosis of prolonged jaundice in infancy.
Am. J. Dis. Child., N° 98, p. 699, 1959.

* Kiesewetter (W. B.); Koop (C. E.) and Farquahr (J. D.). — Surgical jaundice in infancy.
Pediatrics, N° 15, p. 149, 1955.

* Krahulic (L.); Shoob (M. P.); Morales (S.); Snyderman (S. E.) and Holt (L. E.) Jr. — Congenital obliteration of the bile duct.
J. Pediat., N° 41, p. 774, 1952.

* Krovetz (L. J.). — Congenital biliary atresia. Analysis of thirty cases with particular reference to diagnosis.
Surgery, N° 47, p. 453, 1960.

Larbre (F.). — L'agénésie des canaux biliaires intrahépatiques.
Pédiatrie, N° 14, p. 207, 1959.

Leger (L.); Boquiem (Y.); Kerneis (J. P.); Guyet (P.); Hautefeuille (P.). — Dysgénésies congénitales complexes des voies biliaires intrahépatiques au cours des cirrhoses juvéniles avec hypertension portale.
Presse Méd., N° 66, p. 1147, 1958.

* Lelong (M.); Alagille (D.) et Le Tan Vinh. — XVII° Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française. Montpellier, octobre 1959. Expansion Scientifique Française, Paris.
Rapport d'un cas d'agénésie de la voie biliaire intrahépatique, page 349.

* Lelong (M.); Alagille (D.); Le Tan Vinh et Wolf (A.). — La cholostase intrahépatique chronique du nourrisson et du jeune enfant.
Sem. Hôp. Paris, 36, p. 2271, 1960.

Longmire (W. P.) Jr and Sanfort (M. C.). — Intrahepatic cholangiojéjunostomie for biliary obstruction. Further studies.
Ann. Surg., N° 130, p. 455, 1949.

* Paul (S.). — Stoffwechsel Untersuchungen bei einem Fall von kongenitalem Gallengansverschluss.
Ztschr. f. Kinderh., N° 84, p. 216, 1932.

Mac Mahon (H. E.). — Livers patterns in biliary hypercholesterolemic xanthomatosis.
J. Mount Sinaï Hosp. New York, N° 24, p. 1024, 1957.

Mac Mahon (H. E.). — Biliary xanthomatosis (xanthomatous biliary cirrhosis).
Am. J. Path., N° 24, p. 257, 1948.

Mac Mahon (H. E.); Thannhauser (S. J.). — Xantomatous cirrhosis.
Ann. Intern. Med., N° 30, p. 131, 1949.

* Mac Mahon (H. E.); Thannhauser (S. J.); Mac Landress. — Congenital dysplasia of the interlobular bile ducts with extensive skin xanthoma: congenital acholangic biliary cirrhosis.
Gastroenterology, N° 21, p. 488, 1952.

MAINGOT (R.). — Congenital atresia of the bile ducts. Report of cases treated sucessfully by cholecystojejunostomy.
Brit. Med. j., N° 4924, p. 1256, 1955.

* MOORE (T. C.). — Congenital atresia of the extrahepatic bile ducts. Report of 31 proved cases.
Surg. Gyn. Obst., N° 96, p. 215, 1953.

* MOYSON (F.); GILLET (P.); RICHARD (J.). — Agénésie des canaux biliaires intrahépatiques.
Helv. Paediat. Acta, N° 8, p. 281, 1953.

* NOTTI (H. J.) and CARBONELL (L. D.). — Atresia y agenesia de las vias biliares.
Arch. Pediat. Uruguay, N° 26, p. 231, 1955.

PELLERIN (D.); SAUVEGRAIN (J.). — Apport de la cholangiographie per opératoire dans le diagnostic des ictères rétentionnels du nouveau-né.
Sem. Hop. Paris, N° 35, p. 1397, 1959.

RACHMILEWITZ (M.); ELIAKIM (M.). — Jaundice due to disturbances of intrahepatic bile flow.
Harefuah Tel Aviv, N° 53, p. 193, 1957.

RAUBER (G.). — Ictères prolongés du Nourrisson.
Sem. Hop. Arch. Anat. Path. Paris, N° 7, p. 3, 1959.

* REDO (S. F.). — Congenital atresia of extrahepatic bile ducts.
A.M.A. Surgery, N° 69, p. 886, 1954.

RYNCKI (P.); MOSIMANN (R.). — L'ictère du nouveau-né par atrésie des voies biliaires.
Rev. Médic. Suisse, N° 77, p. 46, 1957.

* SACREZ (R.); FRUHLING (L.); ROHMER (J. A.). — Ictère intermittent: agénésie des voies biliaires intrahépatiques.
Arch. Fr. Pédiatr., N° 3, p. 78, 1946.

* SACREZ (R.); FRUHLING (L.); VOGEL (R.). — Les malformations des voies biliaires extrahépatiques.
Pédiatrie, N° 2, p. 303, 1956.

* SANTULLI (T. V.); HARRIS (R. C.); REEMSTMA (K.). — Surgical exploration in obstructive jaundice of infancy.
Pediatrics, N° 26, p. 27, 1960.

* SASS KORTSAK (D.); BOWDEN (D. H.); BROWN (R. J.). — Congenital intrahepatic biliary atresia.
Pediatrics, N° 17, p. 383, 1956.

SHERLOCK (S.). — Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice).
Gastroenterology, N° 37, p. 574, 1959.

SKELTON (M. D.); TOVEY (G. M.). — Relation between congenital obliteration of bile ducts and icterus gravis neonatorum.
Brit. Med. J., N° 2, p. 914, 1945.

STOWENS (D.). — Congenital biliary atresia.
Gastroenterology, N° 32, p. 577, 1959.

* SWENSON (O.). — Pediatric Surgery New York.
Appleton Century Crofts Inc., N° 17, p. 276, 1958.

SWENSON (O.) and FISCHER (J. H.). — Surgical Aspects of liver disease.
Pediatrics, N* 16, p. 135, 1955.

SWENSON (O.) and FISCHER (J. H.). — Utilisation of cholangiogram during exploration for biliary atresia.
New Engl. J. Med., N° 249, p. 247, 1952.

* SWEET (L. K.). — Congenital malformation of bile ducts. Report of three cases in one family.
J. Pediat., N° 1, p. 496, 1932.

THANNHAUSER (S. J.). — Serum lipids and their value in diagnosis.
New Engl. J. Med., N° 236, p. 315, 1947.

* TOLENTINO (P.). — Ittero neonatale da atresia delle vie biliari intraepaticha con cellule giganti plurinucleate dopo epatite materna in gravidanza.
G. mal. Infett., N° 11, p. 1116, 1959.

* VIGHOLT (W.). — Angeborener Verschluss der ausserhalb der Leber gelegenen Gallenwege.
Acta obst. gynec. Scandinav., N° 7, p. 146, 1928.

Imp. Sutter Woerth Dép. lég. 1er trim. 61 Imp. N° 440